

**VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN
ZWISCHEN VAGINALABSTRICHEN UND
CHEMISCH BESTIMMTEN
HORMONAUSSCHIEDUNGSWERTEN IM HARN**

DIRK WOLFRUM

1970

AUS DER I. FRAUENKLINIK UND HEBAMMENSCHULE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
KOMM. DIREKTOR: PROF. DR. R. KAISER

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ZWISCHEN
VAGINALABSTRICHEN UND CHEMISCH BESTIMMTEN
HORMONAUSSCHIEDUNGSWERTEN IM HARN

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER GESAMTEN MEDIZIN

VERFASST UND
EINER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON
DIRK WOLFRUM
AUS MÜNCHEN

MÜNCHEN 1969

GEDRUCKT MIT GENEHMIGUNG DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

BERICHTERSTATTER: PRIV.DOZ. DR. H.-J. SOOST
MITBERICHTERSTATTER: PROF. DR. R. KAISER
DEKAN: PROF. DR. E. KRAFT

TAG DER MÜNDLICHEN PRÜFUNG: 20. 1. 1970



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A: Einführung	4
B: Die Gewinnung der Meßdaten für die Vergleichs- untersuchungen	5
I. Das Untersuchungsmaterial	5
II. Die Untersuchungsmethode	6
1. Die cytologische Beurteilung der Hormonlage	6
a) Gewinnung und Auswertung der Zellabstriche	
b) Berechnung des Reife-Index	
2. Die Methoden der chemischen Hormonbestimmung	9
C: Meßergebnisse der cytologischen und chemischen Hormon- bestimmungen	10
D: Die statistische Auswertung der Meßergebnisse	30
I. Regressionsanalyse	30
II. Korrelationsanalyse	34
E: Vergleichende Untersuchungen zwischen Vaginalab- strichen und chemisch bestimmten Hormonausscheidungs- werten im Harn	37
Vorbemerkung zum Untersuchungsgang	
I. Wechselwirkungen zwischen der Gesamt-Östrogen- Ausscheidung und cytologischen Faktoren	38
1. Beziehungen zwischen Gesamt-Östrogen-Aus- scheidung und Reife-Index	38
a) Der Einfluß des Progesterons	38
b) Der Einfluß der Androgene	46
c) Vergleichsuntersuchungen zur Stärke des Ein- flusses von Progesteron und Androgenen auf die Beziehungen zwischen Gesamt-Östrogen- Ausscheidung und Reife-Index	55

2. Vergleichsuntersuchung der Beziehung zwischen Gesamt-Östrogen-Ausscheidung und cytologischen Einzelfaktoren	65
3. Beziehungen zwischen der Ausscheidung der Östrogen-Fractionen Östradiol, Östron, Östriol und dem Reife-Index	69
Zusammenfassende Diskussion der Einflüsse von Progesteron und Androgenen auf die Beziehung zwischen Östrogen-Ausscheidung und cytologischen Faktoren	75
II. Wechselwirkungen zwischen der Pregnandiol-Ausscheidung und cytologischen Faktoren	79
1. Beziehungen zwischen Pregnandiol-Ausscheidung und Reife-Index	79
a) Der Einfluß der Östrogene	79
b) Der Einfluß der 17-Ketosteroide	81
2. Beziehungen zwischen der Pregnandiol-Ausscheidung und cytologischen Einzelfaktoren	83
III. Wechselwirkungen zwischen der Ausscheidung der 17-Ketosteroide und cytologischen Faktoren	86
1. Beziehungen zwischen der 17-Ketosteroid-Ausscheidung und dem Reife-Index	86
a) Der Einfluß ansteigender Östrogen- und Pregnandiol-Ausscheidung	86
b) Der Einfluß selektiv erhöhter Ausscheidungsmengen von Östrogenen und Pregnandiol	89
2. Beziehungen zwischen der 17-Ketosteroid-Ausscheidung und cytologischen Einzelfaktoren	91
F: Zusammenfassung	94
G: Literaturverzeichnis	96

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ZWISCHEN
VAGINALABSTRICHEN UND CHEMISCH BESTIMMTEN
HORMONAUSSCHEIDUNGSWERTEN IM HARN

A: Einführung

In dieser Arbeit sollen die Zusammenhänge zwischen chemischen Hormonbestimmungen aus dem Harn und zeitlich parallel laufenden Zellbildern des Vaginalepithels näher untersucht werden. Am atrophischen Vaginalepithel lassen sich durch gezielte Gaben bestimmter Hormone typische Zellbilder hervorrufen. (5,6,16,18, 26,27)

In unserer Arbeit wird eine Aussage darüber, durch welche hormonellen Faktoren das Vaginalepithel bestimmt wird, schwieriger sein, da das Untersuchungsgut ausschließlich von Frauen im geschlechtsreifen Alter stammt, deren Vaginalepithel zumindest mittlere Proliferation zeigt.

Die Beantwortung der Frage, auf welche Weise und in welchem Maße die zu untersuchenden Hormone das vaginale Zellbild beeinflussen, wird gleichzeitig ergeben, in wie weit von chemisch gemessenen Hormonausscheidungswerten auf Veränderungen im Zellbild geschlossen werden kann.

B: Die Gewinnung der Meßdaten für die Vergleichs-
untersuchungen

I. Das Untersuchungsmaterial

Von 27 Patientinnen im Alter von 21 bis 37 Jahren wurden insgesamt 142 Vaginalabstriche entnommen und cytologisch ausgewertet. Jeweils am Tage der Entnahme eines Zellabstriches wurden auf chemischem Wege aus dem 24-Stunden-Urin der betreffenden Patientin die Ausscheidungsmengen von Östrogenen (Östradiol, Östron, Östriol), Pregnan diol und 17-Ketosteroiden bestimmt.

Die cytologische Auswertung der Zellabstriche erbrachte entsprechend der gemessenen und errechneten Einzel-faktoren zehn verschiedene Meßreihen. Ihnen standen sechs Meßreihen gegenüber, die aus den Ausscheidungs-werten der Hormone gewonnen wurden. Für jede der an-schließenden Einzeluntersuchungen wurde jeweils ein Ver-gleichspaar aus einer auf cytologischem und einer auf chemischem Wege gefundenen Meßreihe zusammengestellt.

Tabelle 1 zeigt die zahlenmäßige Verteilung der Zell-abstriche auf die Altersstufen der Probandinnen:

Alter der Patientinnen	Anzahl der Zellabstriche
21	1
22	3
23	2
24	25
25	4
26	15
27	6
28	4
29	17
30	14
31	14
32	10
33	2
34	7
35	8
36	5
37	5
	142

II. Die Untersuchungsmethode

1. Die cytologische Beurteilung der Hormonlage

a) Gewinnung und Auswertung der Zellabstriche

Die Zellabstriche wurden mit einem Watteträger dem oberen Drittel des seitlichen Scheidengewölbes entnommen, in einem zu gleichen Teilen aus 95 %igem Alkohol und Äther bestehenden Gemisch fixiert und anschließend in einer automatischen Färbereinrichtung nach PAPANICOLAOU gefärbt (18,20).

Es wurden ausschließlich Zellabstriche ausgewertet, die technisch einwandfrei hergestellt und für die Beurteilung geeignet waren. Präparate mit ausgeprägter bakterieller Cytolyse, starker Leukozytenansammlung und anderen die Auswertung störenden Faktoren wurden ausgeschieden.

Nach einer Orientierungsübersicht wurden die Zellabstriche mit stärkerer Vergrößerung (Objektiv 40-fach, Okular 10-fach) durchgemustert. Es wurden jeweils 200 Zellen ausgezählt und in folgende fünf Gruppen eingeordnet (18):

- 1) eosinophile Superfizialzellen
- 2) cyanophile Superfizialzellen
- 3) große Intermediärzellen
- 4) kleine Intermediärzellen
- 5) Parabasal- und Basalzellen

Eine feinere Unterteilung der fünften Gruppe in Parabasalzellen einerseits und Basalzellen andererseits erübrigte sich, da beide Zelltypen im Untersuchungsgut ohnehin sehr selten gefunden wurden.

Der Grad der Faltung und Haufenbildung des Vaginal-epithels im Abstrich wurde nach WIED wie folgt bestimmt (18):

Zellfaltung:

100 % glatte (flache) Zellen	= A
75 % glatte Zellen	= B
50 % glatte Zellen	= C
25 % glatte Zellen	= D
100 % gefaltete Zellen	= E

Zell-Haufenbildung:

100 % einzeln liegende Zellen	= a
75 % einzeln liegende Zellen	= b
50 % einzeln liegende Zellen	= c
25 % einzeln liegende Zellen	= d
100 % in Haufen zusammenliegende Zellen	= e

Die Kernpyknose wurde "geschätzt", das heißt subjektiv festgestellt, sobald der Zellkern (Durchmesser in der Regel unter 5 μ) der dann Superfizialzellen genannten Zellen zu einer strukturlosen Masse geschrumpft und verdichtet war.

Aus dem Prozentsatz der Superfizialzellen ergab sich der Kernpyknose-Index (K.I.).

Schließlich wurde noch der Eosinophilie-Index (E.I.) bestimmt, der sich nach folgender Formel aus dem Anteil der eosinophilen Zellen unter den Superfizialzellen berechnet: (18,19)

$$E.I. = \frac{\% \text{ der eosinophilen Superfizialzellen} \times K.I.}{100}$$

b) Die Berechnung des Reife-Index (R.I.)

Um die aus der mikroskopischen Auswertung der Zellabstriche erhaltenen cytologischen Faktoren in einer meßbaren Vergleichsgröße zusammenfassen

zu können, die dann zu den Hormonausscheidungen in Beziehung gesetzt werden soll, wurde aus jedem ausgewerteten Zellabstrich ein Reife-Index bestimmt. Jeder der ausgezählten Zelltypen i wurde entsprechend seiner Aussage über den Reifegrad der Zelle mit einer Kennzahl k bewertet, und zwar:

die eosinophilen Superfizialzellen mit der Kennzahl	$k_1 = 1,0$
die cyanophilen Superfizialzellen mit der Kennzahl	$k_2 = 0,8$
die großen Intermediärzellen mit der Kennzahl	$k_3 = 0,6$
die kleinen Intermediärzellen mit der Kennzahl	$k_4 = 0,4$
die Parabasal- und Basalzellen mit der Kennzahl	$k_5 = 0,2$

Der gesuchte Reife-Index (R.I.) errechnet sich, indem man diese Kennzahlen k_i mit der prozentualen Häufigkeit f_i des durch sie repräsentierten Zelltyps multipliziert, die einzelnen Produkte addiert, und diese Summe durch den Wert 100 dividiert:

$$\text{Reife-Index (R.I.)} = \frac{\text{Summe aller Produkte aus } \left(\begin{array}{l} \text{Kennzahl} \times \text{Häufigkeit} \\ \text{der Zelltypen in \%} \end{array} \right)}{100}$$

$$\text{R.I.} = \frac{\sum_i k_i \cdot f_i}{100}$$

Ergibt sich beispielsweise für die vertretenen Zelltypen folgende prozentuale Verteilung:

- 10 % eosinophile Superfizialzellen (k_1),
- 5 % cyanophile Superfizialzellen (k_2),
- 50 % große Intermediärzellen (k_3),
- 20 % kleine Intermediärzellen (k_4),
- 15 % Parabasal- und Basalzellen (k_5),

so errechnet sich der Reife-Index zu

$$\begin{aligned} \text{R.I.} &= \frac{10 \times k_1 + 5 \times k_2 + 50 \times k_3 + 20 \times k_4 + 15 \times k_5}{100} \\ &= \frac{10 \times 1,0 + 5 \times 0,8 + 50 \times 0,6 + 20 \times 0,4 + 15 \times 0,2}{100} \\ &= 0,550 \end{aligned}$$

Je nach der Verteilung der einzelnen Zelltypen schwankt der Reife-Index zwischen 0,2 (ausschließlich Basal- und Parabasalzellen) und 1,0 (ausschließlich eosinophile Superfizialzellen).

Wie die rechnerische Herleitung zeigt, reagiert der Reife-Index mit seinem numerischen Wert sehr empfindlich auf Veränderungen im Zellbild des cytologischen Abstrichs. (6,12,22,23)

2. Die Methoden der chemischen Hormonbestimmung*

Zur chemischen Hormonbestimmung aus dem Harn wurden für die

Östrogene die Methode von Brown (2,3,4), für Pregnandiol die Methode von Klopfer (13) und für die

17-Ketosteroide das Verfahren von Zimmermann, Dreker und Walter (29) angewandt.

* Die Hormonausscheidungswerte wurden aus Untersuchungen von Herrn Priv.Do. Dr. E. Daume über die Wirkung von Gonadotropinen übernommen. Für die Überlassung wird freundlichst gedankt.

C: MERGERGEBNISSE DER CYTOLOGISCHEN UND CHEMISCHEN HORMONBESTIMMUNG

Präp. Nr.	Patient Nr.	Alter	Reife- Index	Pyknose- Index	Eosino-Zell- phälie-Faltung Index	Zell- Haufen- bildung (nach WIED)	eosino- phälie- Super- fizial- zellen (in %)	cyano- phälie- Super- fizial- zellen (in %)	große Inter- mediär- zellen (in %)	kleine Para- Inter- mediär- zellen (in %)		
1	1	25	0,588	8	5	C	c	5	3	73	19	0
2	1	25	0,584	7	3	C	b	3	4	75	18	0
3	1	25	0,584	4	1	C	c	1	3	83	13	0
4	2	25	0,582	6	4	C	b	4	2	75	19	0
5	2	26	0,616	15	5	B	b	5	10	73	12	0
6	2	26	0,654	14	12	C	c	12	2	78	8	0
7	2	26	0,594	3	3	B	b	3	0	88	9	0
8	2	26	0,592	2	1	D	d	1	1	91	7	0
9	2	26	0,626	9	6	D	d	6	3	89	2	0
10	3	24	0,590	5	4	D	d	4	1	81	14	0
11	3	24	0,638	14	11	E	b	11	3	80	6	0
12	3	24	0,584	5	3	C	c	3	2	79	16	0
13	3	24	0,648	20	15	C	b	15	5	69	11	0

Präp. Nr.	Patient Nr.	Alter	Östrogene (Gesamt- y)	Östradiol (y)	Östron (y)	Östriol (y)	Preguandiol (mg)	17-Ketosteroid (mg)
1	1	25	27,4	4,7	1,8	11,0	1,0	9,8
2	1	25	5,6	0,4	0,4	4,8	0,9	15,9
3	1	25	45,0	20,7	7,5	16,8	0,5	11,2
4	2	25	3,5	0,6	0,1	2,8	0,8	8,3
5	2	26	10,1	0,8	5,6	3,7	0,6	7,4
6	2	26	30,3	8,6	10,5	11,2	0,5	9,4
7	2	26	18,0	0,7	5,0	12,2	0,1	7,6
8	2	26	60,4	10,4	10,5	39,5	0,3	8,5
9	2	26	32,4	6,6	12,4	13,4	0,2	6,9
10	3	24	15,2	3,2	11,1	0,9	1,5	28,8
11	3	24	11,6	2,1	8,0	1,5	1,0	23,9
12	3	24	24,5	3,4	7,6	13,5	1,1	16,9
13	3	24	119,1	2,1	33,1	83,9	0,1	17,8

Präp. Nr.	Patient Nr.	Reife-Index	Pykno-Eosino-Zell-Index	phillie-Faltung Index	Zell-Haufenbildung (nach WIED)	eosino-phile Super-fizial-zellen (in %)	cyano-phile Super-fizial-zellen (in %)	kleine Para-Inter-mediär-Basal-Inter-zellen (in %)		
14	3	24	53	50	B	c	3	42	5	0
15	3	24	64	62	C	c	2	33	3	0
16	4	22	0	0	C	c	0	62	38	0
17	4	22	1	1	D	d	0	75	24	0
18	4	22	9	7	C	c	2	75	16	0
19	5	21	1	0	B	b	1	31	58	10
20	6	24	6	5	D	c	1	72	22	0
21	6	24	11	6	C	c	5	70	19	0
22	6	24	25	22	D	c	3	59	16	0
23	6	24	23	16	D	c	7	59	18	0
24	6	24	11	8	E	d	3	76	13	0
25	6	24	18	14	D	d	4	68	14	0
26	6	24	19	17	C	c	2	73	8	0
27	6	24	21	20	C	b	1	70	9	0
28	6	24	31	27	B	b	4	64	5	0

Präp. Nr.	Patient Nr.	Alter	Östrogene (Gesamt-)	Östradiol (g)	Östron (g)	Östriol (g)	Pregnan diol (mg)	17-Ketosteroide (mg)
14	3	24	65,7	6,9	22,8	36,0	0,2	17,6
15	3	24	149,8	74,6	37,6	37,6	0,2	15,6
16	4	22	23,3	6,6	2,0	14,6	1,4	25,4
17	4	22	23,8	6,6	1,1	16,0	0,7	6,3
18	4	22	39,0	7,4	2,9	28,8	1,3	8,3
19	5	21	8,9	1,7	3,3	3,9	0,3	10,6
20	6	24	17,6	6,5	5,4	5,7	3,2	8,2
21	6	24	53,2	9,3	30,0	13,9	2,5	7,3
22	6	24	83,3	14,6	43,5	25,2	2,1	7,5
23	6	24	109,3	15,3	52,0	32,0	8,1	9,3
24	6	24	158,7	17,2	77,5	64,0	8,1	11,1
25	6	24	123,6	28,0	65,0	30,6	2,5	9,6
26	6	24	137,8	21,8	72,8	43,2	3,3	9,0
27	6	24	101,5	12,6	51,2	37,7	2,8	7,5
28	6	24	153,3	27,0	77,5	48,8	3,5	5,0

Präp. Nr.	Patient Nr.	Alter	Reife-Index	Pyknose-Index	Eösino-Zell-Index (nach WIED)	Zell-Haufenbildung (nach WIED)	eosino-phile Superfiziellen zellen (in %)	cyano-phile Superfiziellen zellen (in %)	große Intermediärzellen (in %)	kleine Para-inter-basal-Phile Intermediärzellen (in %)
29	6	24	0,602	9	C	c	9	0	74	17
30	6	24	0,600	7	D	d	7	1	77	15
31	6	24	0,546	5	E	e	5	1	66	28
32	6	24	0,574	4	D	d	3	1	76	20
33	6	24	0,572	4	D	d	3	1	75	21
34	6	24	0,600	9	D	d	6	3	76	15
35	6	24	0,642	18	C	b	15	3	70	12
36	6	24	0,578	5	D	c	4	1	75	20
37	6	24	0,572	4	D	c	4	0	74	22
38	6	24	0,560	4	E	d	1	3	71	25
39	7	23	0,726	35	D	d	30	5	63	2
40	7	23	0,722	36	D	c	30	6	59	5
41	8	26	0,572	0	D	d	0	0	86	14
42	8	26	0,574	0	D	d	0	0	87	13

Präp. Nr.	Patient Nr.	Alter	Östrogene (Gesamt- (γ))	Östradiol (γ)	Östron (γ)	Östriol (γ)	Pregnandiol (mg)	17-Ketosteroide (mg)
29	6	24	188,6	8,6	90,0	90,0	4,2	13,1
30	6	24	145,4	11,0	59,4	65,0	15,9	15,9
31	6	24	76,8	13,0	39,0	24,8	5,8	15,5
32	6	24	19,5	1,7	7,2	10,6	1,8	4,3
33	6	24	15,3	2,2	6,0	7,1	1,1	5,6
34	6	24	14,1	2,5	6,5	5,1	1,4	11,9
35	6	24	40,6	7,1	16,7	16,8	3,9	8,1
36	6	24	18,2	5,5	14,4	8,3	2,9	8,3
37	6	24	36,9	9,4	12,3	15,2	3,4	8,8
38	6	24	20,6	2,6	11,9	6,1	3,6	9,6
39	7	23	11,9	4,1	4,1	3,7	0,9	10,7
40	7	23	15,6	4,7	1,2	9,7	1,2	10,9
41	8	26	14,8	4,7	5,2	4,9	2,1	8,8
42	8	26	46,4	9,1	17,5	19,8	2,5	12,6

Präp. Nr.	Patient Nr.	Alter	Reife-Index	Pyknose-Index	Eosino-Zell-philie-Faltung Index	Zell-Haufenbildung (nach WIED)	eosino-philie Superfiziellen zellen (in %)	cyano-philie Superfiziellen zellen (in %)	große Intermediärzellen (in %)	kleine Para-Inter-Basal-/Basal-zellen (in %)	
43	8	26	0,574	1	1	d	1	0	84	15	0
44	8	26	0,592	4	4	c	4	0	84	12	0
45	8	26	0,594	4	4	c	4	0	85	11	0
46	8	26	0,630	12	12	c	12	0	79	9	0
47	8	26	0,620	10	10	b	10	0	80	10	0
48	8	26	0,694	27	22	b	22	5	71	2	0
49	8	26	0,634	11	9	c	9	2	86	3	0
50	8	26	0,578	2	0	c	0	2	85	13	0
51	9	27	0,578	7	5	c	5	2	73	17	3
52	9	27	0,718	33	29	b	29	4	61	6	0
53	9	27	0,682	28	19	d	19	9	61	11	0
54	9	27	0,660	22	19	d	19	3	65	14	0
55	9	27	0,636	18	14	b	14	4	69	12	1
56	9	27	0,642	15	10	c	10	5	81	4	0

Präp. Nr.	Patient Nr.	Alter	Östrogene (Gesamt-) (g)	Östradiol (g)	Östron (g)	Östriol (g)	Pregnan diol (mg)	17-Ketosteroide (mg)
43	8	26	45,2	14,1	17,1	14,0	2,4	11,5
44	8	26	91,3	25,3	38,6	27,4	3,4	12,1
45	8	26	171,6	35,9	86,3	49,4	3,3	11,8
46	8	26	240,0	47,0	67,0	126,0	3,4	12,4
47	8	26	216,2	47,5	91,2	77,5	3,9	11,7
48	8	26	78,3	10,6	38,2	29,5	3,5	19,2
49	8	26	203,4	19,5	157,2	26,7	10,3	13,5
50	8	26	147,5	14,1	122,2	11,2	14,3	10,7
51	9	27	29,0	0,7	9,7	18,7	2,7	18,1
52	9	27	434,5	108,0	134,0	192,5	4,6	21,6
53	9	27	377,0	134,5	141,5	101,0	17,6	26,6
54	9	27	481,5	159,0	131,0	191,5	30,0	27,9
55	9	27	12,3	2,0	3,3	7,1	0,6	10,5
56	9	27	8,8	0,6	1,9	6,3	0,7	3,4

Präp. Nr.	Patient Nr.	Alter	Reife-Index	Pyknose-Index	Eosino-Zell-philie-Faltung (nach WIED)	Zell-Haufenbildung (nach WIED)	eosino-ophile Superfiziellen zellen (in %)	cya-no-phile Superfiziellen zellen (in %)	große Inter-mediär-zellen (in %)	kleine Para-inter-basal-zellen (in %)	
57	10	30	0,660	35	13	C	13	22	51	12	0
58	10	30	0,732	52	22 ^a	C	22	30	40	8	0
59	10	30	0,786	58	38	B	38	20	39	3	0
60	10	30	0,856	74	54	B	54	20	26	0	0
61	10	30	0,802	68	36	B	36	32	29	3	0
62	10	30	0,682	32	18	C	18	14	59	9	0
63	10	30	0,596	14	5	D	5	9	65	21	0
64	10	30	0,632	19	13	D	13	6	65	16	0
65	10	30	0,616	18	12	D	12	6	60	22	0
66	10	30	0,700	48	42	C	42	6	32	10	0
67	10	30	0,644	22	16	D	16	6	62	16	0
68	10	30	0,620	19	14	D	14	5	58	23	0
69	10	30	0,588	11	9	D	9	2	63	26	0
70	10	30	0,576	8	4	D	4	4	68	24	0
71	11	31	0,568	6	2	D	2	4	70	24	0

Präp. Nr.	Patient Nr.	Östrogene (Gesamt- (γ))	Östradiol (γ)	Östron (γ)	Östriol (γ)	Pregnandiol (mg)	17-Ketosteroide (mg)
57	10	45,4	11,4	19,0	15,0	1,6	12,9
58	10	27,8	6,0	15,8	6,0	2,0	20,4
59	10	28,5	3,8	9,0	15,7	1,1	13,9
60	10	170,3	29,9	73,9	66,5	0,3	12,9
61	10	186,5	42,5	124,8	19,2	0,4	12,2
62	10	266,2	31,9	105,5	128,8	0,8	11,6
63	10	317,2	32,2	117,0	168,0	1,0	9,6
64	10	159,3	16,7	52,6	90,0	0,8	8,3
65	10	27,6	4,0	7,6	16,0	2,1	8,6
66	10	189,0	35,5	131,5	22,5	2,7	8,9
67	10	290,0	88,5	154,0	147,5	4,0	8,8
68	10	172,5	95,5	38,0	39,0	2,1	14,2
69	10	989,5	107,5	430,0	352,0	5,7	7,6
70	10	1053,0	89,5	422,0	542,0	3,6	10,2
71	11	10,2	3,6	4,6	2,0	1,6	10,8

Präp. Nr.	Patient Nr.	Alter	Reife-Index	Pyknose-Index	Eosino-Zell-Index	phlie-Faltung (nach WIED)	Zell-Haufenbildung (nach WIED)	eosino-phlie Superfizialzellen (in %)	cyano-phlie Superfizialzellen (in %)	große Intermediärzellen (in %)	kleine Interbasalzellen (in %)	
72	12	29	0,556	0	0	C	b	0	0	78	22	0
73	12	29	0,562	1	1	C	c	1	0	78	21	0
74	12	29	0,570	1	1	D	c	1	0	82	17	0
75	12	29	0,582	4	3	C	d	3	1	80	16	0
76	12	29	0,574	4	3	C	c	3	1	76	20	0
77	12	29	0,600	8	5	C	c	5	3	79	13	0
78	12	29	0,610	10	8	C	c	8	2	77	13	0
79	13	29	0,654	22	13	B	b	13	9	70	8	0
80	13	29	0,676	25	21	C	b	21	4	67	8	0
81	13	29	0,702	30	24	C	b	24	6	67	3	0
82	13	29	0,648	19	15	D	c	15	4	71	10	0
83	13	29	0,644	19	18	D	d	18	1	76	5	0
84	13	29	0,704	24	21	C	c	21	3	69	7	0
85	14	31	0,588	12	7	B	b	7	5	63	25	0
86	14	31	0,600	16	4	D	d	4	12	64	20	0
87	14	31	0,682	27	21	C	c	21	6	66	7	0

Präp. Nr.	Patient Nr.	Östrogene (Gesamt-) (γ)	Östradiol (γ)	Östron (γ)	Östriol (γ)	Pregnandiol (mg)	17-Ketosteroide (mg)
72	12	19,2	2,6	6,6	10,0	0,9	14,2
73	12	7,0	2,6	3,6	0,8	0,3	7,1
74	12	23,4	5,3	7,3	10,8	1,5	15,1
75	12	34,9	6,1	7,4	21,4	1,0	13,9
76	12	50,5	8,7	10,4	31,4	1,7	14,2
77	12	46,8	8,8	13,7	24,3	1,1	17,1
78	12	39,7	8,4	8,8	22,5	1,2	11,9
79	13	42,4	4,2	23,2	15,0	1,4	11,0
80	13	29,4	2,8	15,2	11,4	0,5	14,4
81	13	25,2	3,9	6,9	14,4	2,1	14,0
82	13	41,2	3,9	15,0	22,3	1,5	12,0
83	13	46,8	4,0	21,0	21,8	2,3	19,4
84	13	28,9	3,0	12,0	13,9	2,3	12,6
85	14	10,2	1,2	1,2	7,8	2,4	6,5
86	14	23,9	1,4	18,3	4,2	1,1	9,2
87	14	9,3	1,1	2,2	6,0	2,7	8,0

Präp. Nr.	Patient Nr.	Reife-Index	Pyknose-Index	Eosino-Zell-Index	phillie-Faltung (nach WIED)	Zell-Haufenbildung (nach WIED)	eosino-phille Super-fizial-zellen (in %)	cyano-phille Super-fizial-zellen (in %)	große Inter-mediar-zellen (in %)	kleine Inter-basal-zellen (in %)	Para-basal-zellen (in %)
88	14	31	0,716	36	26	B	26	10	60	4	0
89	14	31	0,574	9	2	C	2	7	67	24	0
90	14	31	0,566	7	3	D	3	4	66	27	0
91	14	31	0,618	19	12	C	12	7	59	22	0
92	14	31	0,582	9	6	C	6	3	67	24	0
93	14	31	0,602	16	8	C	8	8	61	23	0
94	14	31	0,588	14	5	D	5	9	65	19	0
95	14	31	0,584	8	5	C	5	3	71	21	0
96	14	31	0,604	14	12	D	12	2	62	24	0
97	14	31	0,622	21	14	C	14	7	55	24	0
98	15	28	0,570	3	1	D	1	2	78	19	0
99	15	28	0,536	1	0	D	0	1	76	23	0
100	15	28	0,554	1	0	D	0	1	75	24	0
101	15	28	0,572	3	2	D	2	1	78	19	0
102	16	29	0,672	23	21	D	21	2	69	8	0
103	16	29	0,712	33	30	C	30	3	60	7	0

Präp. Nr.	Patient Alter	Östrogene (Gesamt- (g))	Östradiol (g)	Östron (g)	Östriol (g)	Pregnandiol (mg)	17-Ketosteroid (mg)
88	14	22,6	3,3	1,5	17,8	1,2	5,7
89	14	16,3	2,7	2,7	10,9	1,6	5,7
90	14	14,0	3,0	1,0	10,0	1,0	4,0
91	14	9,8	1,8	1,1	7,0	2,0	5,9
92	14	10,7	3,9	2,9	3,9	6,4	5,1
93	14	7,4	2,6	1,3	3,5	4,4	5,0
94	14	19,9	5,0	4,3	10,7	1,3	11,9
95	14	12,3	4,3	2,5	5,4	1,4	7,0
96	14	15,1	3,9	2,6	8,6	1,6	5,2
97	14	14,1	2,7	3,8	7,6	1,5	3,9
98	15	18,1	3,1	8,0	7,1	2,4	14,2
99	15	33,9	3,3	7,9	22,7	2,8	9,7
100	15	21,0	2,5	7,5	11,0	1,6	9,7
101	15	29,7	2,4	7,1	20,2	3,0	11,9
102	16	55,7	9,1	20,6	26,0	0,9	7,2
103	16	48,9	9,4	10,9	28,6	0,9	8,1

Präp. Nr.	Patient Nr.	Alter	Reife-Index	Pyknose-Index	Eosino-Zell-Index	phillie-Faltung (nach WIED)	Zell-Haufenbildung (nach WIED)	eosino-phille Super-fizial-zellen (in %)	cyano-phille Super-fizial-zellen (in %)	große Inter-mediär-zellen (in %)	kleine Inter-basal-/Basal-zellen (in %)	
104	16	29	0,734	38	36	B	b	36	2	55	7	0
105	16	29	0,670	22	19	C	c	19	3	72	6	0
106	17	36	0,570	3	2	D	d	2	1	73	24	0
107	17	36	0,590	10	4	C	b	4	6	72	18	0
108	18	34	0,698	24	13	D	d	13	11	64	12	0
109	18	34	0,606	15	7	D	d	7	8	66	19	0
110	18	35	0,716	39	22	C	b	22	17	58	3	0
111	19	35	0,566	2	1	D	d	1	1	78	20	0
112	19	35	0,562	2	1	E	d	1	1	76	22	0
113	20	32	0,598	6	4	D	d	4	2	83	11	0
114	20	34	0,632	17	14	C	c	14	3	68	15	0
115	20	34	0,758	50	32	B	b	32	18	46	4	0
116	21	36	0,582	3	2	C	b	2	1	83	14	0
117	21	36	0,606	11	2	E	d	2	9	79	10	0
118	21	36	0,600	7	6	E	e	6	1	80	13	0

Präp. Nr.	Patient Nr.	Östrogene (Gesamt- (γ))	Östradiol (γ)	Östron (γ)	Östriol (γ)	Pregnandiol (mg)	17-Ketosteroide (mg)
104	16	26,1	8,3	7,6	10,2	1,2	7,8
105	16	15,7	2,6	4,4	8,7	1,0	6,3
106	17	11,9	2,2	3,4	6,3	1,0	11,9
107	17	16,4	4,7	2,0	9,7	0,7	16,4
108	18	33,0	4,4	6,6	22,0	1,2	17,2
109	18	50,9	19,2	14,9	26,9	2,9	22,9
110	18	29,2	2,2	7,8	19,2	0,5	3,9
111	19	14,5	1,6	12,0	0,9	1,2	22,3
112	19	21,0	4,4	11,5	5,1	1,6	21,1
113	20	65,0	4,0	11,5	49,5	0,9	10,6
114	20	43,3	6,0	15,8	21,5	0,6	5,9
115	20	53,6	12,4	11,4	29,8	0,8	9,8
116	21	160,2	23,0	55,1	82,1	1,0	10,4
117	21	162,2	6,4	29,8	126,0	3,9	11,8
118	21	206,4	9,4	80,0	117,0	27,5	15,9

Pröp. Nr.	Patient Nr.	Reife-Index	Pyknose-Index	Eosino-Zell-Index	phillie-Faltung (nach WIED)	Zell-bildung (nach WIED)	eosino-phile Super-fizial-zellen (in %)	cyanophile Super-fizial-zellen (in %)	große Inter-mediär-zellen (in %)	kleine Para-Inter-basal-/mediär-zellen (in %)
119	22	37	0,560	2	D	d	2	0	74	24
120	22	37	0,568	1	D	d	1	0	81	18
121	23	35	0,750	40	C	d	37	3	58	2
122	23	35	0,828	71	C	c	44	27	28	1
123	23	35	0,842	72	E	e	49	23	28	0
124	23	35	0,812	63	D	c	44	19	36	1
125	23	35	0,776	49	D	d	40	9	50	1
126	23	37	0,598	6	C	c	4	2	83	11
127	23	37	0,660	17	B	b	15	2	81	2
128	23	37	0,668	35	C	c	7	28	56	9
129	24	32	0,670	22	C	c	20	2	71	7
130	24	32	0,594	5	C	c	4	1	83	12
131	25	34	0,552	1	C	c	1	0	73	26
132	25	34	0,546	0	D	d	0	0	73	27
133	25	34	0,574	4	C	c	3	1	76	20

Präp. Nr.	Patient Nr.	Östrogene (Gesamt- (g)	Östradiol (g)	Östron (g)	Östriol (g)	Pregnandiol (mg)	17-Ketosteroide (mg)
119	22	23,4	0,2	22,4	0,8	4,0	18,1
120	22	17,7	1,1	10,7	5,9	2,9	14,1
121	23	14,1	0,7	5,5	7,9	1,0	11,0
122	23	189,0	3,2	91,1	94,7	1,5	17,6
123	23	119,3	11,6	46,5	61,2	1,3	19,9
124	23	24,4	1,9	11,9	9,6	5,4	21,2
125	23	42,9	3,9	18,6	20,4	10,8	18,1
126	23	102,0	10,0	33,0	59,0	0,9	14,8
127	23	4,1	0,6	2,5	1,1	2,0	12,2
128	23	23,0	0,2	1,1	21,6	3,5	10,1
129	24	43,4	6,9	18,0	18,5	1,0	9,1
130	24	569,3	34,3	151,0	384,0	4,6	12,3
131	25	9,9	1,3	4,1	4,5	2,1	12,9
132	25	12,3	0,7	2,8	8,8	2,8	0,7
133	25	9,8	1,3	4,6	4,0	2,0	21,2

Präp. Nr.	Patient Nr.	Alter	Reife-Index	Pyknose-Index	Eosino-Zell- phillie-Faltung Index	Zell- Haufen- bildung (nach WIED)	éosino- phille Super- fizial- zellen (in %)	cyano- phille Super- fizial- zellen (in %)	große Inter- mediär- zellen (in %)	kleine Para- Inter- mediär- zellen (in %)	
134	26	32	0,582	2	D	d	2	0	85	13	0
135	26	32	0,580	3	D	d	2	1	82	15	0
136	26	32	0,564	1	C	c	1	0	79	20	0
137	26	32	0,572	3	D	d	3	0	77	20	0
138	26	32	0,576	3	C	c	3	0	79	18	0
139	26	32	0,650	17	C	b	16	1	25	8	0
140	26	32	0,600	6	D	c	6	0	82	12	0
141	27	33	0,588	2	C	c	1	1	89	9	0
142	27	33	0,586	4	C	b	2	2	83	13	0

Präp. Nr.	Patient Alter	Östrogene (Gesamt- { γ)	Östradiol (γ)	Östron (γ)	Östriol (γ)	Pregnandiol (mg)	17-Ketosteroid (mg)
134	26	27,0	1,8	11,7	13,5	3,0	9,4
135	26	40,2	3,5	22,2	13,5	2,5	13,4
136	26	5,9	0,9	0,6	4,4	4,6	7,2
137	26	23,5	3,4	10,5	9,6	1,4	7,3
138	26	11,8	21,1	46,5	44,2	2,2	9,5
139	26	322,9	34,7	15,2	273,0	3,2	9,4
140	26	10,9	2,7	4,6	3,6	1,0	8,2
141	27	7,3	2,0	4,5	0,8	1,0	9,3
142	27	100,0	21,0	63,0	16,0	14,5	13,0

D: Die statistische Auswertung der Meßergebnisse *

I. Regressionsanalyse

Mit Hilfe der Regressionsanalyse ist es möglich, eine statistische Aussage über die durchschnittliche Art des Zusammenhangs zwischen zwei zu vergleichenden Datenreihen der Meßergebnisse zu gewinnen. Die Daten für die eine der beiden Meßreihen sind die chemisch gemessenen Ausscheidungsmengen des in Frage stehenden Hormons, die andere Meßreihe setzt sich aus den zugehörigen Reife-Indices, die die cytologisch bestimmte Hormonlage zusammenfassen, oder aus cytologischen Einzelfaktoren - wie Pyknose-Index, Eosinophilie-Index - zusammen.

Zwischen den beiden zu vergleichenden Meßreihen wird eine funktionale Verbindung so festgelegt, daß jeweils die Hormonausscheidungsmengen als "unabhängige" Variable (x_i) und die cytologischen Faktoren als "abhängige" Variable (y_i) angesehen werden. Vereinfachend wird angenommen, daß der Zusammenhang zwischen den beiden Variablen einem linearen Verhältnis entsprechen soll. So ist die Formel für ein sogenanntes einfaches Regressionsmodell

$$y_i = a_1 + b_1 \cdot x_i$$

anzuwenden.

Streng genommen sollte als statistische Methode die sogenannte multiple Regressionsanalyse zur Anwendung kommen. Der als abhängig betrachtete cytologische Faktor (Reife-Index, Pyknose-Index, usw.)

*
Herrn Dr. A. Kann danke ich freundlichst für seine Hilfe bei der statistischen Aufarbeitung des Untersuchungsmaterials.

hängt ja nicht allein von der als unabhängige Variable festgelegten Ausscheidungsmenge eines **e i n z i g e n** Hormons ab, sondern ist dem Einfluß aller Hormone unterworfen. Die Darstellungsmethode des einfachen Regressionsmodells kann aber beibehalten werden, ohne daß die Genauigkeit der Ergebnisse wesentlich verringert wird, wenn folgender Untersuchungsgang beschriftet wird:

In jedem Testfall werden die Ausscheidungsmengen derjenigen Hormone, die **n i c h t** zum cytologischen Vergleichsfaktor in Beziehung gesetzt werden sollen, durch geeignete Auswahl der Vergleichsfälle auf einen möglichst begrenzten Bereich eingeengt. Sie sind für den gesuchten Zusammenhang gleichsam als konstant zu betrachten. Diese Verfahrensweise wird zugleich der sachlich unerläßlichen Forderung gerecht, den verfälschenden Einfluß extrem niedriger oder hoher Hormonausscheidungsmengen auszuschalten.

Die mit der einfachen Regressionsanalyse verbundene Modifizierung der Untersuchung soll kurz verdeutlicht werden:

Wird beispielsweise nach der Wechselwirkung zwischen der Progesteron-Ausscheidung und dem Reife-Index gefragt, so werden die Ausscheidungsmengen der Östrogene und Androgene zunächst in je drei Untergruppen aufgeteilt, nämlich in eine Gruppe der für das betreffende Hormon durchschnittlichen ("mittleren") Ausscheidungsmengen, eine Gruppe der niedrigen ("geringen") und eine der "hohen" Werte. Diese Untergruppen werden je nach der Fragestellung des einzelnen Testfalls variiert (z.B. "mittlere" Ausscheidung von Östrogenen und Androgenen, "hohe" Östrogenwerte bei gleichzeitig "geringen" Androgenwerten, usw.). Dieser Untersuchungsweg ist nicht nur methodisch sinnvoll,

um die zu erwartenden Ergebnisse abzusichern, sondern bereichert auch sachlich in zweifacher Hinsicht die Thematik der Arbeit: Einerseits kann durch das Vorgehen mit abgestuften Hormonausscheidungsreichen die Wirkung der einzelnen Hormone gezielter und präziser untersucht werden, andererseits werden so die Wechselwirkungen der Hormone untereinander besser erkennbar.

Bei der Einschränkung der Hormon-Ausscheidungswerte auf eine "mittlere" (durchschnittliche) Ausscheidungslage wurde die Streubreite der im Untersuchungsgut gefundenen Werte so bemessen, daß ihr Mittelwert möglichst dem Normalwert nahekommt, der unter physiologischen Bedingungen gefunden wird. (8,9,10,11,14,26)

Selbst bei diesem vereinfachenden Ansatz der einfachen Regressionsanalyse wird das Ziel der Arbeit, *v e r - g l e i c h e n d e* Aussagen über hormonell-cytologische Wechselwirkungen zu gewinnen, vollauf erreicht. Unter diesem Gesichtspunkt erscheint als anschauliche Darstellungsmethode die einfache Regressionsanalyse als geeignet. Auch würde die multiple Regressionsanalyse hinsichtlich der zu erwartenden Genauigkeit der Ergebnisse nicht zuletzt angesichts der beschränkten Fallzahlen der einzelnen Vergleichsuntersuchungen (Durchschnitts-Fallzahl: 29) unzulässig überfordert.

(Eine quantitative Beurteilung des Wechselspiels zwischen Hormon-Ausscheidung und Zellbild auf Grund unserer Untersuchungsmethode verbietet auch folgende Problematik: Das Vaginalepithel braucht zu seiner allmählichen Ausdifferenzierung bis hin zu (beispielsweise) den Superfizialzellen eine Gesamtdosis der einzelnen Hormone, die ein

Vielfaches derjenigen ist, die an gerade dem Tag gemessen wurde, als der Zellabstrich entnommen wurde. Das Zellbild desjenigen Vaginalabstrichs, den wir mit dem Hormonspiegel des Entnahmetages vergleichen, stellt also kein adäquates Spiegelbild der Hormonlage dar. Umgekehrt steckt hinter den Hormon-Ausscheidungswerten nicht die zur Ausdifferenzierung des cytologisch bestimmten Zellbildes notwendige Summe der Hormondosen, sondern nur deren letzter Summand).

Zur Berechnung der beiden Parameter a_1 und b_1 in der Regressionsfunktion $y_i = a_1 + b_1 \cdot x_i$ wurden folgende, aus der "Methode der kleinsten Quadrate" abgeleiteten "Normalgleichungen" herausgezogen:

$$a_1 = \frac{\sum y_i \cdot \sum x_i^2 - \sum x_i \cdot \sum x_i y_i}{N \cdot \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2}$$

$$b_1 = \frac{N \cdot \sum x_i y_i - \sum x_i \sum y_i}{N \cdot \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2}$$

Dabei ist:

N = Anzahl der Vergleichsfälle

x_i = Ausscheidungsmengen des zu vergleichenden Hormons

y_i = der damit verglichene cytologische Faktor

(R.I., K.I., E.I., usw.)

In einigen Fällen wurde zunächst ein Streuungsdiagramm angefertigt, in das dann die errechnete Regressionskurve eingezeichnet wurde. Daraus wird bereits visuell die Aussagefähigkeit der berechneten Zusammenhänge erkennbar. Besonders deutlich wird die Zuverlässigkeit der Aussage jedoch aus der sogenannten Korrelationsanalyse.

II. Korrelationsanalyse

Nach der Analyse der Art des Zusammenhangs soll über die Berechnung des Korrelationskoeffizienten r die Stärke der Verbundenheit der jeweiligen Vergleichsgrößen x_i und y_i untersucht werden. Der Korrelationskoeffizient r kann Werte von $+1$ und -1 annehmen. Ein Wert von $+1$ würde bedeuten, daß einer Veränderung der als unabhängig angesehenen Variablen x_i um eine Einheit in a l l e n empirischen Fällen eine b e - s t i m m t e relative Veränderung der Werte der als abhängig betrachteten Variablen y_i entspricht. Bei positiver Korrelation ($r = +1$) ist die Richtung der Veränderung bei beiden Variablen gleich. Bei negativer Korrelation ($r = -1$) ist die Höhe der Veränderung ebenfalls in allen Fällen exakt zu bestimmen, doch ist mit einer Veränderung der unabhängigen Variablen eine Veränderung der abhängigen Variablen in entgegengesetzter Richtung verbunden.

In dieser Arbeit wird der Bravais-Pearsonsche Korrelationskoeffizient r berechnet, der über die Regressionsanalyse hergeleitet werden kann. (12)

Die Formel des Korrelationskoeffizienten lautet:

$$r = \sqrt{b_1 \cdot b_2}$$

Dabei ist:

b_1 der Regressionsparameter der oben aufgeführten Regressionsfunktion $y_i = a_1 + b_1 \cdot x_i$,
 b_2 entspricht dem Regressionsparameter der Funktion $x_i = a_2 + b_2 \cdot y_i$, jener Regressionsfunktion, die man erhält, wenn man in der Analyse die Abhängigkeiten der Variablen vertauscht, also y_i zur "unabhängigen" Variablen und x_i zur "abhängigen" Variablen erklärt. Diese Inversion ist nicht sachbezogen zu erklären; sie ist jedoch bei dem in dieser Arbeit eingeschlagenen Rechengang notwendig, um die Zuverlässigkeit des gefundenen Zusammenhangs beurteilen zu können.

Die errechneten Korrelationskoeffizienten sind nur als **V e r g l e i c h s g r ö ß e n** innerhalb der gesamten Untersuchung betrachtet sinnvoll interpretierbar. Die beiden jeweils korrelierten Meßreihen dürfen hier keineswegs für sich allein betrachtet werden. Wird der Korrelationskoeffizient für den Zusammenhang zwischen einem Hormon und einem cytologischen Faktor errechnet, so muß der Einfluß der gerade nicht korrelierten anderen Hormone - wie schon bei der Regressionsanalyse erläutert - durch andere Korrelationsanalysen bei entsprechend veränderten Fragestellungen vergleichend verfolgt werden. In Zweifelsfällen soll die Korrelationsanalyse mit einer kritischen Würdigung des Untersuchungsmaterials verbunden werden.

Eine weitere Absicherung des Korrelationskoeffizienten durch die sogenannte **S i g n i f i k a n z p r ü f u n g**

ist für den in dieser Arbeit eingeschlagenen Rechengang sachlich unstatthaft. Die Signifikanzanalyse beruht nämlich im Prinzip auf der Vorstellung, die festgestellten Zusammenhänge gegen Einflüsse des Zufalls abzusichern. In dieser Untersuchung stellen die errechneten Relationen jedoch nur einen Ausschnitt aus einem Netz von sachlichen Zusammenhängen dar. Der Zufall wirkt auf die im einzelnen erhaltenen Parameter nur als untergeordnete Komponente ein. Von weit- aus größerer Bedeutung sind - bezogen auf die Zuverlässigkeit der Aussagen des einfachen Regressionsmodells - die Einflüsse derjenigen Hormone, die im Formelansatz des einzelnen Testfalls zunächst nicht erfaßt werden, auf die jeweils als "abhängig" angesehene Variable. Die Einwirkungen der für den errechneten Zusammenhang zunächst gleichsam als konstant betrachteten Hormone werden in dieser Arbeit - wie im Kapitel über die Regressionsanalyse erläutert - in anschließenden Vergleichsuntersuchungen gesondert analysiert. Eine Signifikanzprüfung wäre angesichts dieses systematischen Vorgehens fehl am Platze.

E: VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ZWISCHEN VAGINALAB-
STRICHEN UND CHEMISCH BESTIMMTEN HORMONAUSSCHEI-
DUNGSMENGEN IM HARN

Vorbemerkung zum Untersuchungsgang

In den folgenden Untersuchungen werden mittels der
Regressions- und Korrelationsanalyse die chemisch
gemessenen Ausscheidungsmengen j e w e i l s
e i n e s der folgenden Hormone

- a) der Gesamt-Östrogene,
- b) der drei Östrogenfraktionen Östradiol, Östron
und Östriol,
- c) des Pregnandiols und
- d) der 17-Ketosteroide

in Beziehung gebracht zu den cytologisch bestimmten
Faktoren

- a) Reife-Index (R.I.),
- b) Pyknose-Index (K.I.),
- c) Eosinophilie-Index (E.I.),
- d) große Intermediärzellen,
- e) kleine Intermediärzellen,
- f) Zell-Faltung und
- g) Zell-Haufenbildung.

Die im einzelnen Untersuchungsfall gerade n i c h t
zum cytologischen Faktor in Beziehung gesetzten Hor-
mone werden in drei Untergruppen mit eng begrenztem
Spielraum ihrer Ausscheidungsmengen gegliedert. Die
Gesamtzahl der Ausscheidungswerte dieser Hormone wird

in Gruppen mit für das betreffende Hormon durchschnittlichen ("mittleren"), besonders niedrigen ("geringen") und besonders "hohen" Werten zusammengefaßt. Diese Untergruppen werden für jede Einzeluntersuchung sachlich sinnvoll ausgewählt und zusammengestellt. Sie bilden sozusagen den hormonellen Hintergrund, vor dem die Wechselwirkung des zu untersuchenden Einzelhormons auf den cytologischen Faktor analysiert wird. (Dieser Untersuchungsweg wurde im Kapitel über die statistische Auswertung der Ergebnisse genauer erläutert.)

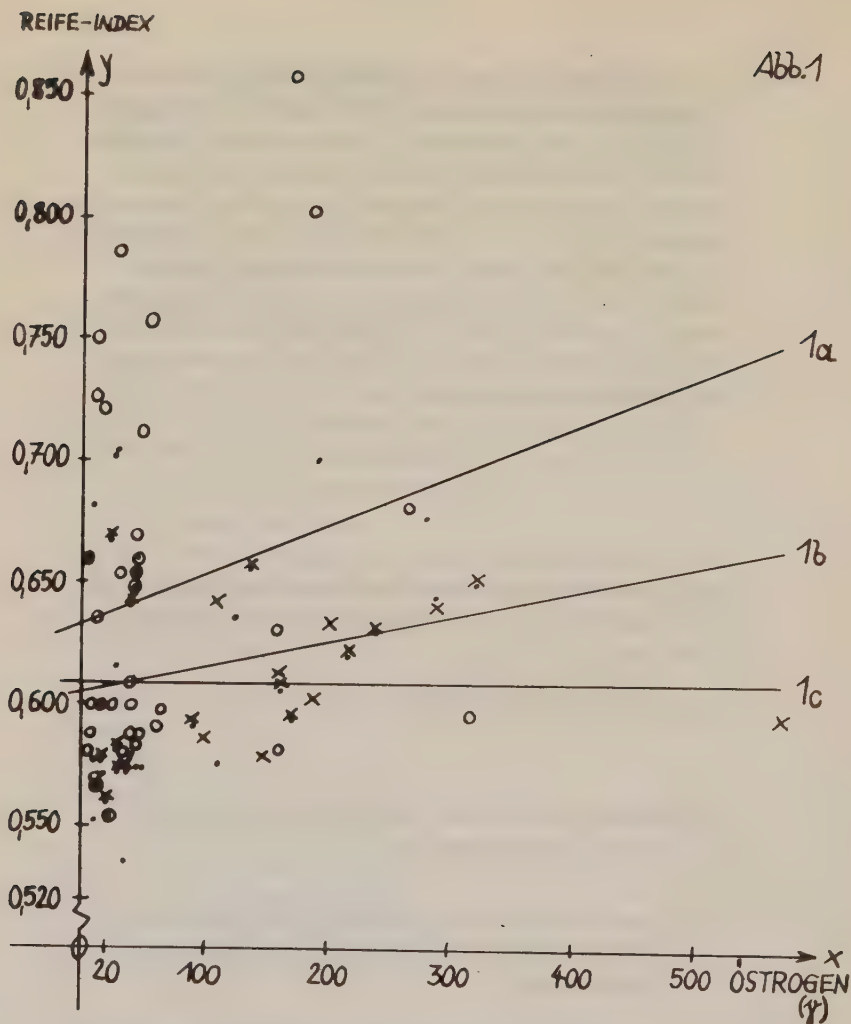
I. Wechselwirkungen zwischen der Gesamt-Östrogenausscheidung und cytologischen Faktoren (8,15,17,18, 21,22,23,25).

1. Beziehungen zwischen Gesamt-Östrogenausscheidung und Reife-Index

a) Der Einfluß des Progesterons auf die Beziehung zwischen Östrogenausscheidung und Reife-Index

α) Der Einfluß der Pregnandiolausscheidung auf die Wechselwirkung zwischen Östrogenausscheidung und Reife-Index bei "m i t t l e r e r" 17-Ketosteroid-Ausscheidung. (Abb. 1)

Abb. 1



(x = Reife-Indices, abhängig von der Östrogen-Ausscheidung, bei jeweils "mittlerer" 17-Ketosteroid-Ausscheidung und gleichzeitig "geringer",
 • = "mittlerer" und
 o = "hoher" Pregnandiol-Ausscheidung)

Vergleichsbedingungen in der 1. Untersuchung (Abb.1):

Kurve	17-Ketosteroide		Pregnandiol		Fall- zahl
	Ausscheidungslage (Streuungsbreite)	Mittel- wert	Ausscheidungslage (Streuungsbreite)	Mittel- wert	
1a	"mittel" (8,1 - 13,9 mg)	10,62 mg	"gering" (0,3 - 2,0 mg)	1,02 mg	35
1b	"mittel" (8,0 - 14,0 mg)	10,61 mg	"mittel" (1,4 - 4,0 mg)	2,69 mg	36
1c	"mittel" (8,1 - 13,5 mg)	10,73 mg	"hoch" (3,0 - 14,5 mg)	5,27 mg	22

Diskussion der Abb. 1:

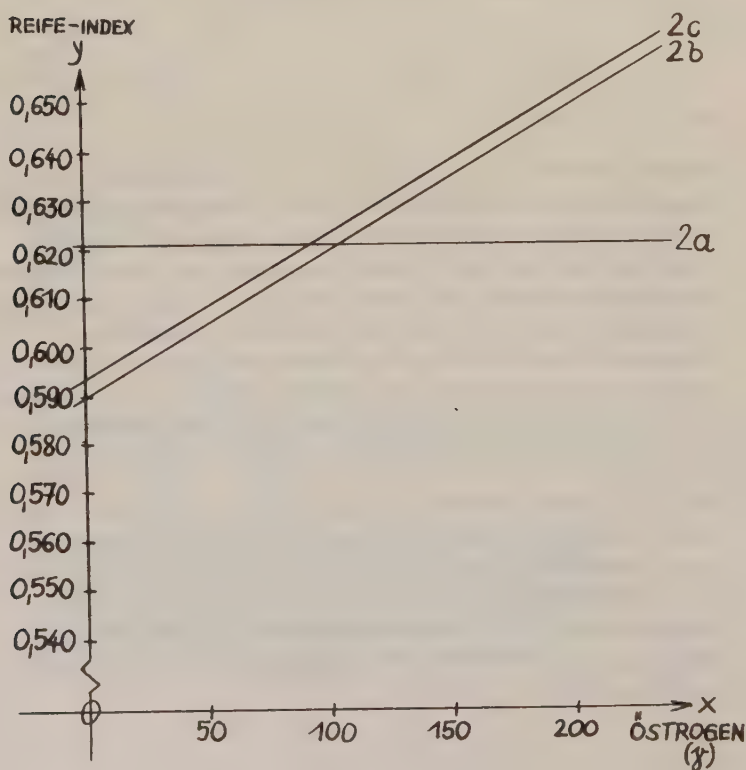
Untersucht man bei jeweils "m i t t l e r e r" 17-Ketosteroid-Ausscheidung den Einfluß steigender Pregnandiol-Ausscheidung auf die Wechselwirkung zwischen Östrogen-Ausscheidung und Reife-Index, so zeigt sich, daß steigende Ausscheidungsmengen von Pregnandiol der Proliferation entgegenwirken. Als Maß für den Proliferationsgrad des Vaginalepithels wird dabei die Höhe der Reife-Indices angesehen. Mit steigender Pregnandiol-Ausscheidung fallen die Mittelwerte der Reife-Indices, die Neigungswinkel der zugehörigen Regressionskurven werden kleiner.

Der proliferationshemmende Einfluß des Progesterons, gemessen an der steigenden Pregnandiol-Ausscheidung, wird unter diesen Vergleichsbedingungen noch deutlicher, wenn man berücksichtigt, daß die Mittelwerte der Östrogen-Ausscheidung für die Regressionskurven der "mittleren" und erst recht der "hohen" Pregnandiol-Ausscheidungen sogar ansteigen.

Untersuchungsergebnisse aus Abb.1:

Kurve	Mittelwert der Östrogen- Ausscheidung in γ	Mittelwert der Reife-Indices	Korrelations- koeffizient r
1a	59,61	0,645	+ 0,23
1b	75,83	0,614	+ 0,26
1c	150,19	0,609	+ 0,24

ß) Der Einfluß der Pregnandiol-Ausscheidung auf die Wechselwirkung zwischen Östrogen-Ausscheidung und Reife-Index bei "g e r i n g e r" 17-Ketosteroid-Ausscheidung. (Abb.2):



Vergleichsbedingungen in Abb.2:

Kurve	17-Ketosteroide		Pregnandiol		Fall- zahl
	Ausscheidungslage (Streuungsbreite)	Mittel- wert	Ausscheidungslage (Streuungsbreite)	Mittel- wert	
2a	"gering" (3,4 - 9,8 mg)	7,14 mg	"gering" (0,1 - 2,0 mg)	0,98 mg	35
2b	"gering" (3,9 - 9,7 mg)	7,60 mg	"mittel" (1,4 - 4,0 mg)	2,54 mg	29
2c	"gering" (5,0 - 9,7 mg)	8,11 mg	"hoch" (2,5 - 8,1 mg)	3,68 mg	20

Diskussion der Abb.2:

Wählt man - bei jeweils "g e r i n g" gehaltener 17-Ketosteroid-Ausscheidung - die Pregnandiol-Ausscheidung zunächst "gering", dann "mittel" und schließlich "hoch" und untersucht die für diese Bedingungen gefundenen Beziehungen zwischen Östrogen-Ausscheidung und Reife-Index, so läßt die Regressionskurve für "geringe" Pregnandiol-Ausscheidung keinen Einfluß steigender Östrogen-Ausscheidung auf den Reife-Index erkennen. Bei "mittlerer" und "hoher" Pregnandiol-Ausscheidung wirkt eine Erhöhung der Östrogen-Ausscheidung beidesmal im gleichen Sinne proliferationsfördernd in Richtung steigender Reife-Indices. Die schrittweise Erhöhung der Pregnandiol-Ausscheidung verändert nicht nur die Art - wie aus den Neigungswinkeln der Kurven ersichtlich - sondern auch die Stärke des Zusammenhangs zwischen Östrogen-Ausscheidung und Reife-Index. Das wird daraus ersichtlich, daß der Korrelationskoeffizient bei der Kombination "geringe" 17-Ketosteroid-Ausscheidung und "geringe" Pregnandiol-Ausscheidung erheblich kleiner ist als bei den Gruppen mit gleichzeitig "mittlerer" bzw. "hoher" Pregnandiol-Ausscheidung.

Die Aussage der Kurven 2b und 2c verliert trotz der relativ hohen Korrelationskoeffizienten an Überzeugungskraft, da nicht geklärt ist, in welchem Maße der proliferationspositive Effekt auf die erhöhte Pregnandiol-Ausscheidung oder die ungünstigerweise auch erhöhte Östrogen-Ausscheidung zurückzuführen ist.

(Die Kurve 2a wird in anderem Zusammenhang erneut interpretiert. Vgl. Diskussion der Abb.10)

Untersuchungsergebnisse aus Abb.2:

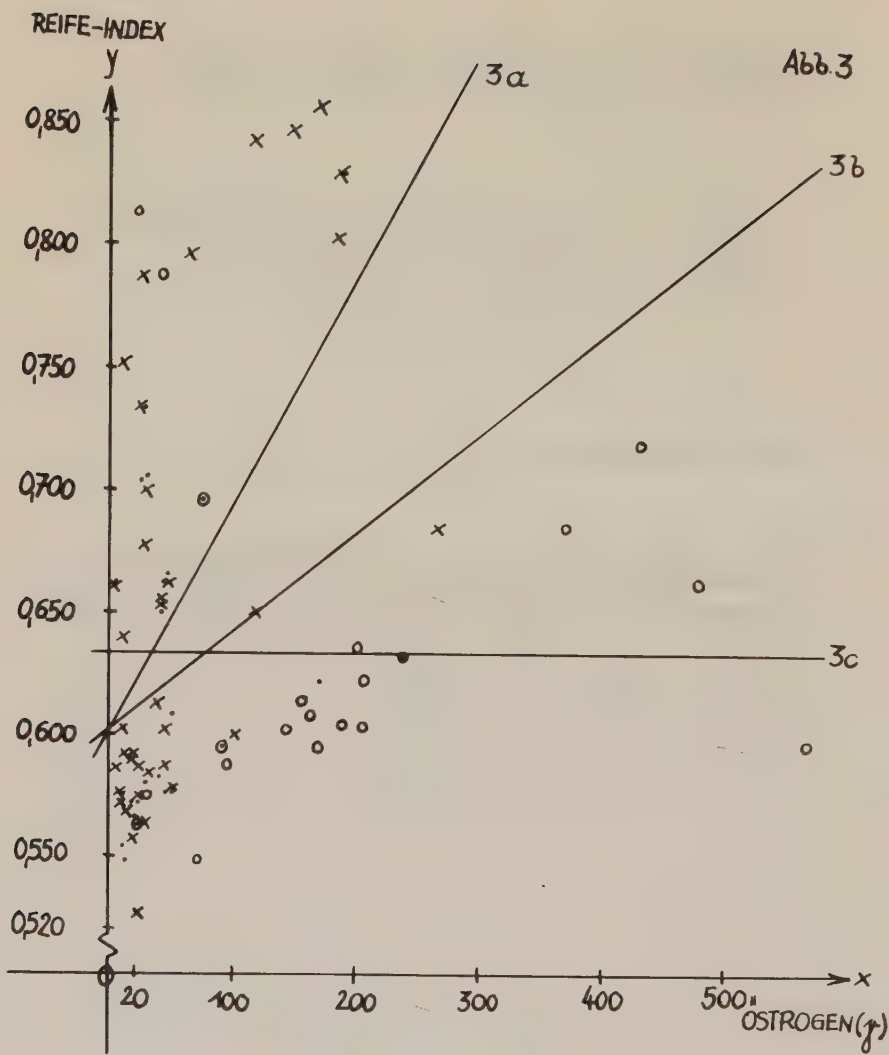
Kurve	Mittelwert der Östrogen- Ausscheidung in γ	Mittelwert der Reife-Indices	Korrelations- koeffizient r
2a	36,53	0,621	+ 0,07
2b	67,40	0,610	+ 0,55
2c	85,43	0,619	+ 0,59

γ) Der Einfluß der Pregnandiol-Ausscheidung auf die Wechselwirkung zwischen Östrogen-Ausscheidung und Reife-Index bei "h o h e r" 17-Ketosteroid-Ausscheidung. (Abb.3):

(x = Reife-Indices, abhängig von der Östrogen-Ausscheidung, bei jeweils "hoher" 17-Ketosteroid-Ausscheidung und gleichzeitig "g e r i n g e r",
 . = "m i t t l e r e r" und
 o = "h o h e r" Pregnandiol-Ausscheidung)

Vergleichsbedingungen in Abb.3:

Kurve	17-Ketosteroide		Pregnandiol		Fallzahl
	Ausscheidungslage (Streuungsbreite)	Mittelwert	Ausscheidungslage (Streuungsbreite)	Mittelwert	
3a	"hoch" (11,0 - 28,8 mg)	15,95 mg	"gering" (0,1 - 2,0 mg)	1,11 mg	37
3b	"hoch" (12,0 - 22,9 mg)	15,66 mg	"mittel" (1,5 - 4,0 mg)	2,37 mg	25
3c	"hoch" (11,1 - 27,9 mg)	15,92 mg	"hoch" (3,0 - 30,0 mg)	8,94 mg	21



Diskussion der Abb.3:

Bei jeweils "h o h e n" Ausscheidungsmengen von 17-Ketosteroiden wirkt sich eine schrittweise Erhöhung der Pregnandiol-Ausscheidung von "geringen" über "mittlere" auf "hohe" Werte im Gegensatz zur vorhergehenden Untersuchung proliferationshemmend auf die Beziehung zwischen Östrogen-Ausscheidung und Reife-Index aus. Daß dabei die Regressionskurve der "hohen" Pregnandiolwerte in Richtung auf höhere Reife-Indices verschoben ist und einen höheren Mittelwert der Reife-Indices aufweist als die Regressionskurve der "mittleren" Pregnandiol-Ausscheidung, muß auf den erheblich höheren Mittelwert der Östrogen-Ausscheidung zurückgeführt werden. Des weiteren muß darauf hingewiesen werden, daß der Aus-sagewert über diese Zusammenhänge sehr unterschiedlich ist. So beträgt der Korrelationskoeffizient für die Beziehung der Kurve 3c nur + 0,04; der festgestellte Zusammenhang darf nicht als gesichert angesehen werden. Dies kann zum einen auf die geringe Fallzahl (21) zurückgeführt werden, zum anderen auf eine mögliche gegenseitige Beeinflußung der jeweils hoch dosierten Hormon-gruppen Progesteron und Androgene. Die miteinander konkurrierenden Hormone lockern möglicherweise die Stärke des Zusammenhangs zwischen Östrogen-Ausscheidung und Reife-Index (vgl. Diskussion der Abb.10).

Untersuchungsergebnisse aus Abb.3:

Kurve	Mittelwert der Östrogen- Ausscheidung in γ	Mittelwert der Reife-Indices	Korrelations- koeffizient r
3a	56,24	0,655	+ 0,61
3b	53,72	0,623	+ 0,39
3c	191,50	0,633	+ 0,04

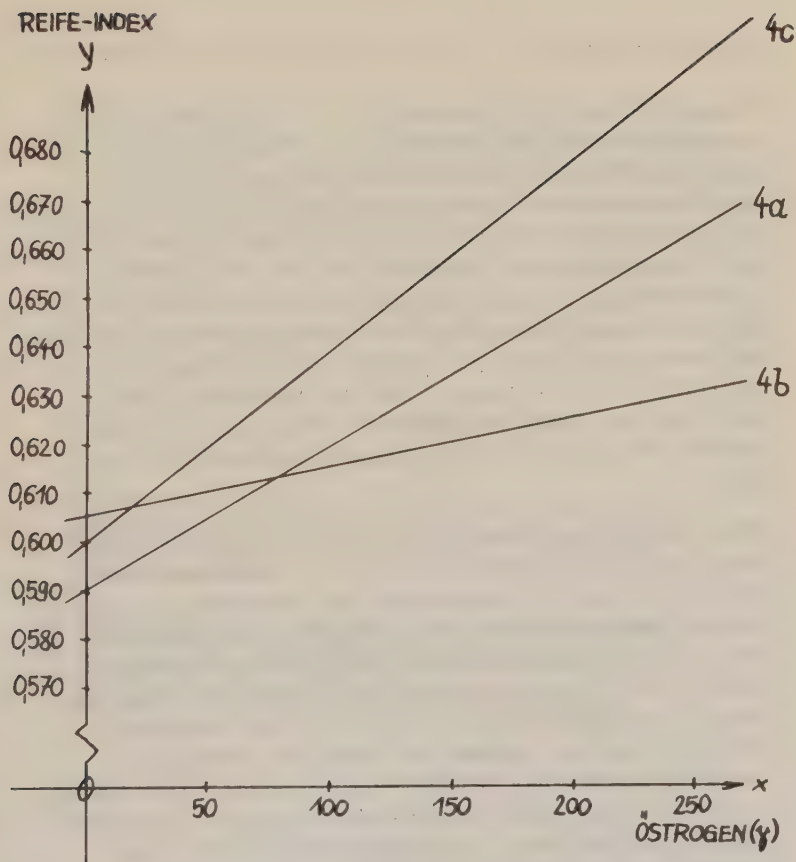
Vergleichende Diskussion der Abb. 1,2 und 3:

Steigende Ausscheidungswerte von Pregnandiol greifen deutlich h e m m e n d in die Wechselbeziehung zwischen Östrogen-Ausscheidung und Reife-Index ein, sofern die gleichzeitige Ausscheidungslage von 17-Ketosteroiden "mittel" oder "hoch" ist, sie u n t e r - s t ü t z e n die Östrogenwirkung, sobald die Ausscheidungslage der 17-Ketosteroide "gering" ist.

Dieser proliferations-positive Effekt steigender Pregnandiol-Ausscheidung bei "geringer" 17-Ketosteroid-Ausscheidung darf auf Grund der ungünstigen Untersuchungsbedingungen nicht als gesichert angesehen werden. Es bedarf im folgenden weiterer Abklärung.

- b) Der Einfluß der Androgene auf die Beziehung zwischen Östrogen-Ausscheidung und Reife-Index

- α) Der Einfluß der 17-Ketosteroid-Ausscheidung auf die Wechselwirkung zwischen Östrogen-Ausscheidung und Reife-Index bei "m i t t l e r e" Pregnandiol-Ausscheidung (Abb.4):



Vergleichsbedingungen in Abb.4:

Kurve	Pregnanndiol		17-Ketosteroide		Fall- zahl
	Ausscheidungs- lage (Streuungsbreite)	Mittel- wert	Ausscheidungs- lage (Streuungsbreite)	Mittel- wert	
4a	"mittel" (1,4 - 4,0 mg)	2,54 mg	"gering" (3,9 - 9,7 mg)	7,60 mg	29
4b	"mittel" (1,4 - 4,0 mg)	2,69 mg	"mittel" (8,0 - 14,0 mg)	10,61 mg	36
4c	"mittel" (1,5 - 4,0 mg)	2,37 mg	"hoch" (12,0 - 22,9 mg)	15,66 mg	25

Diskussion der Abb.4:

Vergleicht man - bei jeweils "m i t t e l" gehaltener Pregnandiol-Ausscheidung - die Regressionskurve der Beziehung zwischen Östrogen-Ausscheidung und Reife-Index bei gleichzeitig "geringen" Ausscheidungswerten von 17-Ketosteroiden mit derjenigen der "mittleren Werte, so zeigt sich ein geringer depressorischer, d.h. proliferationshemmender Einfluß der "mittleren" Androgenwerte. Der Neigungswinkel der Regressionskurve wird bei Erhöhung der Androgen-Ausscheidung zunächst kleiner. Daß der Mittelwert der Reife-Indices dabei geringfügig ansteigt, kann auf die höheren Östrogen-Ausscheidungswerte zurückgeführt werden.

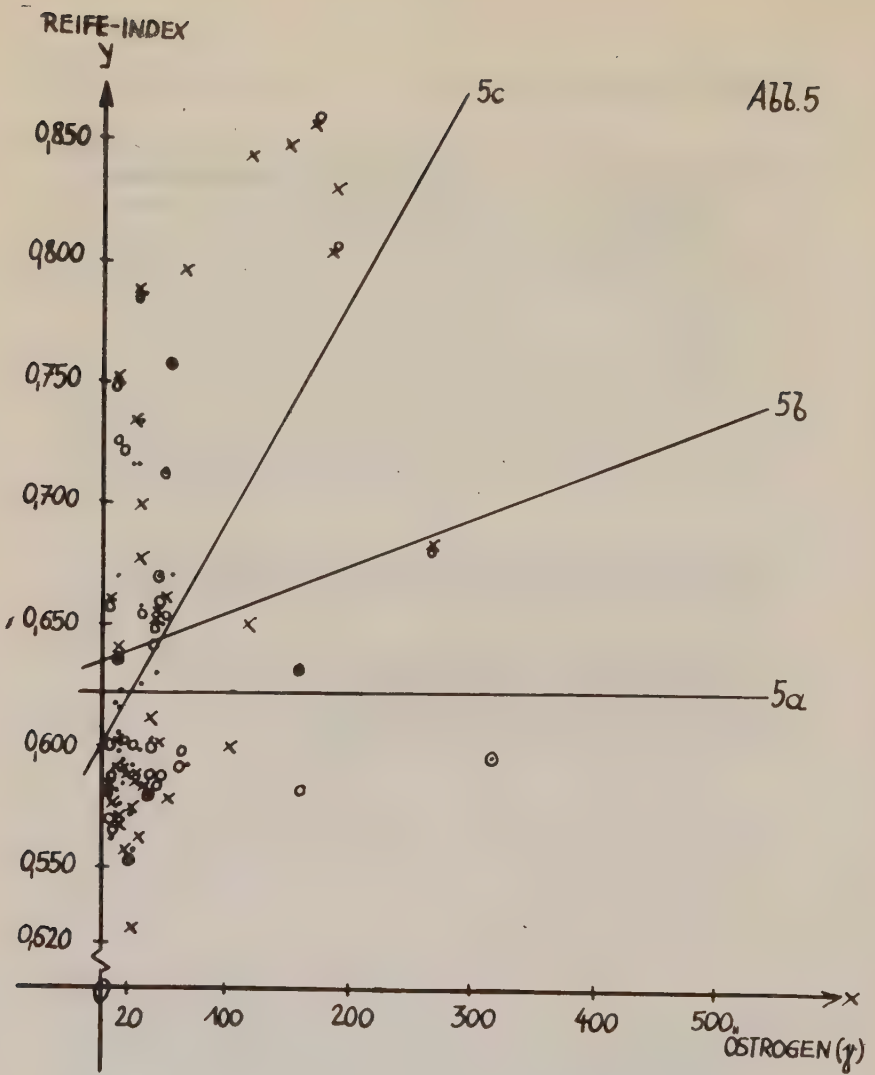
Wählt man sodann- wiederum bei "m i t t e l" gehaltener Pregnandiol-Ausscheidung - besonders "hohe" Ausscheidungswerte von 17-Ketosteroiden und errechnet die zugehörige Regressionskurve der untersuchten Beziehung, so zeigt sich ein geringfügiger, proliferationsfördernder Einfluß der "hohen Androgen-Werte. Sowohl der Neigungswinkel der Regressionskurve, als auch der Mittelwert der Reife-Indices steigen an. Diese proliferationspositive Wirkung bei "hoher" 17-Ketosteroid-Ausscheidung wird deutlicher, wenn man berücksichtigt, daß in diesem Falle der Mittelwert der Östrogen-Ausscheidung sogar kleiner ist als bei "mittlerer" Androgen-Ausscheidung. Bei "mittlerer" Ausscheidungslage sowohl der 17-Ketosteroide als auch des Pregnandiols, herrscht im Zellbild noch die proliferations-hemmende Progesteron-Wirkung vor. Die Androgen-Wirkung wird von ihr überlagert. Erst bei deutlich erhöhten 17-Ketosteroidwerten kommt deren proliferations-fördernde Wirkung zum Durchbruch.

Untersuchungsergebnisse aus Abb. 4:

Kurve	Mittelwert der Östrogen- Ausscheidung in γ	Mittelwert der Reife-Indices	Korrelations- koeffizient r
4a	67,40	0,610	+ 0,55
4b	75,83	0,614	+ 0,26
4c	53,72	0,623	+ 0,39

β) Der Einfluß der 17-Ketosteroid-Ausscheidung auf die Wechselwirkung zwischen Östrogen-Ausscheidung und Reife-Index bei "g e r i n g e r" Pregnandiol-Ausscheidung (Abb.5):

(. = Reife-Indices, abhängig von der Östrogen-Ausscheidung bei jeweils "geringer" Pregnandiol-Ausscheidung und gleichzeitig "g e r i n g e r",
o = " m i t t l e r e r" und
x = " h o h e r" 17-Ketosteroid-Ausscheidung)



Vergleichsbedingungen in Abb. 5:

Kurve	Pregnandiol		17-Ketosteroide		Fall- zahl
	Ausscheidungslage (Streuungsbreite)	Mittel- wert	Ausscheidungslage (Streuungsbreite)	Mittel- wert	
5a	"gering" (0,1 - 2,0 mg)	0,98 mg	"gering" (3,4 - 9,8 mg)	7,14 mg	35
5b	"gering" (0,3 - 2,0 mg)	1,02 mg	"mittel" (8,1 - 13,9 mg)	10,62 mg	35
5c	"gering" (0,1 - 2,0 mg)	1,11 mg	"hoch" (11,0- 28,8 mg)	15,95 mg	37

Diskussion der Abb.5:

Werden bei jeweils "g e r i n g" gehaltener Pregnandiol-Ausscheidung die Ausscheidungswerte der 17-Ketosteroide von "geringen" über "mittlere" auf "hohe" Werte gesteigert, so zeigt sich mit steigender Androgen-Ausscheidung ein verstärkt proliferationsfördernder Einfluß auf die Wechselwirkung zwischen Östrogen-Ausscheidung und Reife-Index.

Die in Abb. 5 gezeigten Regressionskurven sind gut geeignet, die proliferationsfördernde Wirkung hoher Androgen-Ausscheidung unter den Vergleichsbedingungen zu verdeutlichen, da auf der einen Seite die Fallzahlen und die Mittelwerte sowohl der Pregnandiol- als auch der Östrogen-Ausscheidungen nahe beieinander liegen, auf der anderen Seite sich als Korrelationskoeffizienten und Neigungswinkel der Regressionskurven im erwarteten Sinn unterscheiden.

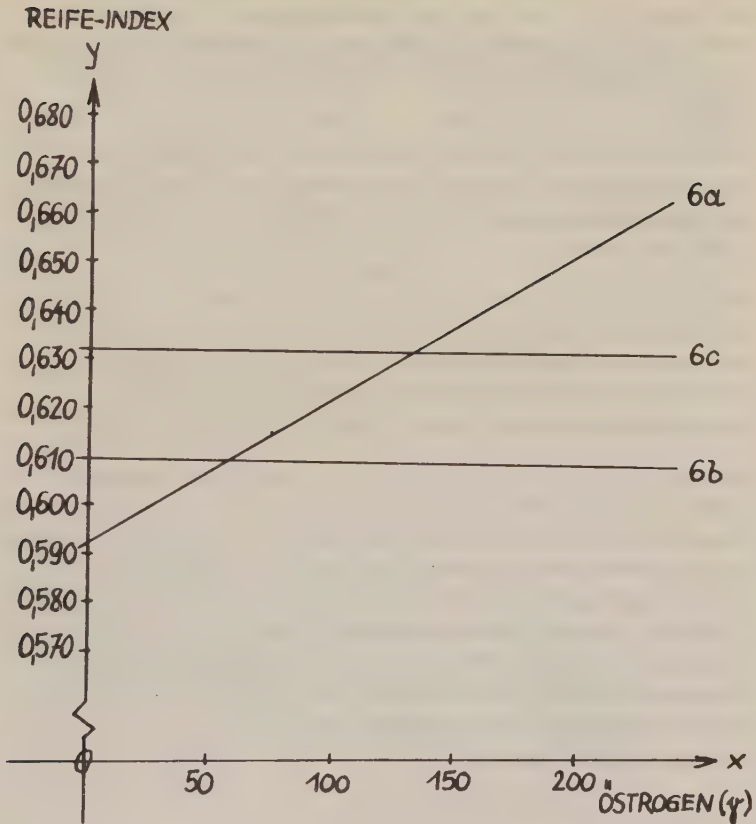
Untersuchungsergebnisse aus Abb.5:

Kurve	Mittelwert der Östrogen- Ausscheidung in γ	Mittelwert der Reife-Indices	Korrelations- koeffizient r
5a	36,53	0,621	+ 0,07
5b	59,61	0,645	+ 0,23
5c	56,24	0,656	+ 0,61

γ) Der Einfluß der 17-Ketosteroid-Ausscheidung auf die Wechselwirkung zwischen Östrogen-Ausscheidung und Reife-Index bei "h o h e r" Pregnandiol-Ausscheidung (Abb.6):

Vergleichsbedingungen in Abb. 6:

Kurve	Pregnandiol		17-Ketosteroide		Fall- zahl
	Ausscheidungslage (Streuungsbreite)	Mittel- wert	Ausscheidungslage (Streuungsbreite)	Mittel- wert	
6a	"hoch" (2,5 - 8,1 mg)	3,68 mg	"gering" (5,0 - 9,7 mg)	8,11 mg	20
6b	"hoch" (3,0 - 14,5 mg)	5,27 mg	"mittel" (8,1 - 13,5 mg)	10,73 mg	22
6c	"hoch" (3,0 - 30,0 mg)	8,94 mg	"hoch" (11,1 - 27,9 mg)	15,94 mg	20



Diskussion der Abb.6:

Erhöht man - bei jeweils "h o c h" gehaltener Pregnandiol-Ausscheidung - die 17-Ketosteroid-Ausscheidung von "geringen" auf "mittlere" Werte, so zeigt sich ein scheinbar depressorischer, proliferationshemmender Einfluß auf die Beziehung zwischen Östrogen-Ausscheidung und Reife-Index. Offensichtlich dominiert - wie schon in Abb.4 beobachtet -

die relativ stärkere, proliferations-hemmende Progesteron-wirkung, die - wie wir noch sehen werden - ohnedies ihr Optimum bei gleichzeitig mittlerer 17-Ketosteroid-Ausscheidung und womöglich erhöhtem Östrogenspiegel zu haben scheint.

Auch bei Anhabung der 17-Ketosteroid-Ausscheidung auf deutlich erhöhte ("hohe") Werte, beherrscht wahrscheinlich unter den Bedingungen der Abb.6 weiterhin die Progesteron-wirkung das Feld.

Denkbar wäre auch eine Richtungsumkehr der Androgen-Wirkung bei erhöhten Östrogen-Ausscheidungswerten. Unter diesen Bedingungen könnten die Androgene zu "anti-östrogener" Wirkung hin umschlagen. Dieses Phänomen werden wir im weiteren Verlauf der Untersuchungen erneut antreffen.

Obwohl der Mittelwert der Östrogen-Ausscheidung nahezu verdoppelt ist, fällt bei einer Erhöhung der 17-Ketosteroid-Ausscheidung von "geringen" auf "mittlere" Werte der Mittelwert der Reife-Indices noch geringfügig. Beim Übergang von "mittleren" auf "hohe" Werte steigt er an. Dieses Ergebnis muß wohl auf den extrem hohen Mittelwert der Östrogen-Ausscheidung in diesem Testfalle zurückgeführt werden. Die Kurven 6b und 6c sollen in anderem Zusammenhang noch einmal interpretiert werden (vgl. Abb.10).

Untersuchungsergebnisse aus Abb.6:

Kurve	Mittelwert der Östrogen- Ausscheidung in γ	Mittelwert der Reife-Indices	Korrelations- Koeffizient r
6a	85,44	0,619	+ 0,59
6b	150,19	0,610	+ 0,23
6c	191,51	0,633	+ 0,04

Vergleichende Diskussion der Abb. 4, 5 und 6:

Steigende Ausscheidungsmengen von 17-Ketosteroiden greifen proliferationsfördernd in die Wechselwirkung zwischen Östrogen-Ausscheidung und Reife-Index ein, sofern gleichzeitig "geringe" Ausscheidungswerte von Pregnandiol gefunden werden. Bei gleichzeitig "hoher" Pregnandiol-Ausscheidung zeigt zunehmende 17-Ketosteroid-Ausscheidung einen scheinbar proliferationshemmenden Einfluß, der auf die relativ stärkere Progesteron-Wirkung zurückzuführen ist.

Bei "mittlerer" Pregnandiol-Ausscheidung vermögen nur "hohe" 17-Ketosteroid-Ausscheidungswerte einen proliferationsfördernden Einfluß geltend zu machen. Doch nur "mittlere" Ausscheidungswerte werden von der Progesteron-Wirkung überlagert.

Unsere bisherigen Untersuchungsergebnisse über den Einfluß der Androgene auf die Wechselbeziehung zwischen Östrogen-Ausscheidung und Reife-Index bei gleichzeitig "mittlerer" oder "hoher" Pregnandiol-Ausscheidung deuten nur an, auf welche Weise und in welchem Ausmaß die Androgen-Wirkung von der Progesteron-Wirkung beeinflusst wird. Nähere Aufschlüsse über Synergismus bzw. Antagonismus der beiden Hormongruppen sollen die folgenden Vergleichsuntersuchungen erbringen.

- c) Vergleichende Untersuchungen zur Stärke des Einflusses von Progesteron und Androgenen auf die Wechselwirkung zwischen Östrogenen und Reife-Index.

α) Abb.7:

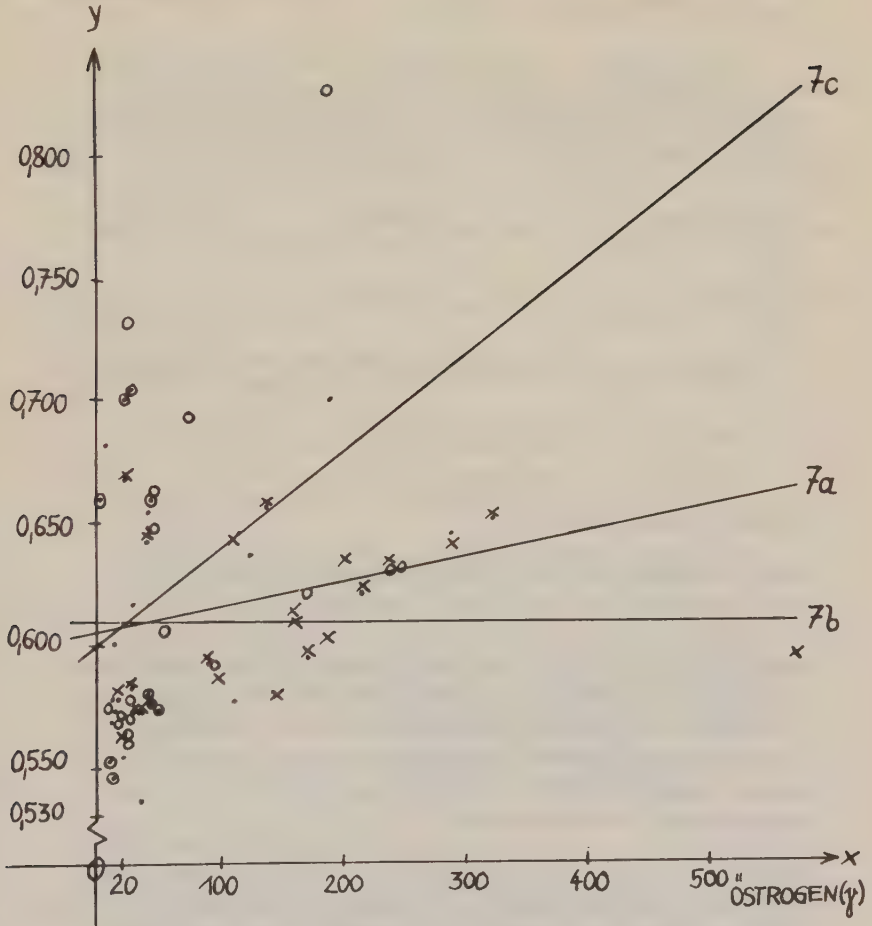
Beziehung zwischen Östrogen-Ausscheidung und Reife-Index bei

- 1) gleichzeitig "mittleren" Ausscheidungsmengen von Pregnandiol und 17-Ketosteroiden (Kurve 7a),
- 2) "hoher" Pregnandiol-Ausscheidung bei gleichzeitig "mittlerer" 17-Ketosteroid-Ausscheidung (Kurve 7b),
- 3) "mittlerer" Pregnandiol-Ausscheidung bei gleichzeitig "hoher" 17-Ketosteroid-Ausscheidung (Kurve 7c).

- (• = Reife-Indices, abhängig von der Östrogen-Ausscheidung, bei gleichzeitig "m i t t l e r e n" Ausscheidungsmengen von Pregnandiol und 17-Ketosteroiden,
o = bei "h o h e r" Pregnandiol- und "mittlerer" 17-Ketosteroid-Ausscheidung,
x = bei "h o h e r" 17-Ketosteroid- und "mittlerer" Pregnandiol-Ausscheidung)

REIFE-INDEX

Abb. 7



Vergleichsbedingungen in Abb.7:

Kurve	Pregnandiol		17-Ketosteroide		Fall- zahl
	Ausscheidungs- lage (Streuungsbreite)	Mittel- wert	Ausscheidungs- lage (Streuungsbreite)	Mittel- wert	
7a	"mittel" (1,4 - 4,0 mg)	2,69 mg	"mittel" (8,0 - 14,0 mg)	10,61 mg	36
7b	"hoch" (3,0 - 14,5 mg)	5,27 mg	"mittel" (8,1 - 13,5 mg)	10,73 mg	22
7c	"mittel" (1,5 - 4,0 mg)	2,37 mg	"hoch" (12,0- 22,9 mg)	15,66 mg	20

Diskussion der Abb.7:

Geht man davon aus, daß die Ausscheidungsmengen sowohl von Pregnandiol als auch von 17-Ketosteroiden durchschnittlich hoch ("mittel") sind und erhöht sodann zunächst lediglich die Pregnandiol-Ausscheidung, anschließend nur die Ausscheidung der 17-Ketosteroide, so zeigt sich im 1. Falle ein proliferationshemmender, im 2. Falle ein proliferations-unterstützender Einfluß des selektiv erhöhten Hormons auf die Wechselwirkung zwischen Östrogen-Ausscheidung und Reife-Index.

Ganz im Sinne dieses Ergebnisses verhalten sich auch die Mittelwerte der Östrogen-Ausscheidung und der Reife-Indices: Trotz des doppelt so hohen Mittelwertes der Östrogen-Ausscheidungswerte fällt unter der verstärkten Progesteron-Wirkung in Kurve 7b der Mittelwert der Reife-Indices ab. Umgekehrt steigt unter verstärkter Androgen-Wirkung - trotz der geringeren Östrogen-Ausscheidung - der Mittelwert der Reife-Indices an (Kurve 7c).

Untersuchungsergebnisse aus Abb.7:

Kurve	Mittelwert der Östrogen- Ausscheidung in γ	Mittelwert der Reife-Indices	Korrelations- Koeffizient r
7a	75,83	0,614	+ 0,26
7b	150,19	0,609	+ 0,24
7c	53,72	0,623	+ 0,39

β) Abb.8:

Beziehung zwischen Östrogen-Ausscheidung und Reife-Index bei

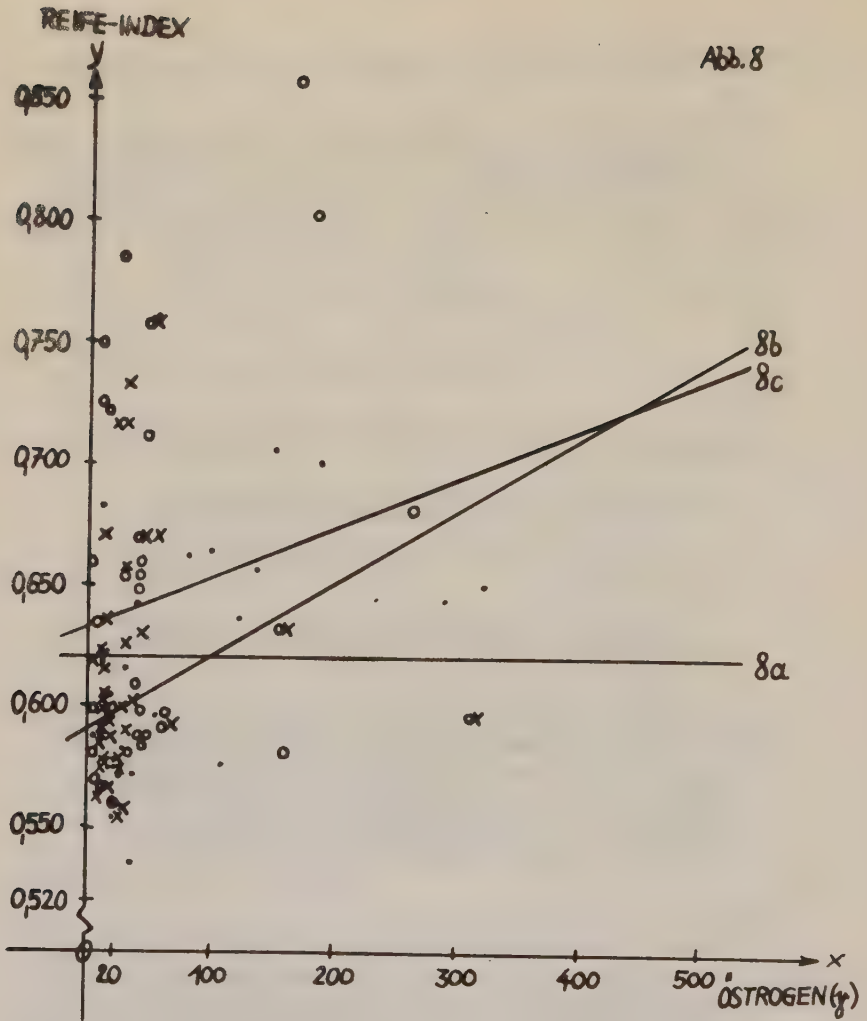
- 1) gleichzeitig "geringen" Ausscheidungsmengen von Pregnandiol und 17-Ketosteroiden (Kurve 8a),
- 2) "mittlerer" Pregnandiol-Ausscheidung bei gleichzeitig "geringer" 17-Ketosteroid-Ausscheidung (Kurve 8b),
- 3) "geringer" Pregnandiol-Ausscheidung bei gleichzeitig "mittlerer" 17-Ketosteroid-Ausscheidung (Kurve 8c).

(o = Reife-Indices, abhängig von der Östrogen-Ausscheidung, bei gleichzeitig "geringen" Ausscheidungsmengen von Pregnandiol und 17-Ketosteroiden,
 = "mittlerer" Pregnandiol- und gleichzeitig "geringen" 17-Ketosteroid-Ausscheidung,
 x = "mittlerer" 17-Ketosteroid- und gleichzeitig "geringer" Pregnandiol-Ausscheidung)

Vergleichsbedingungen in Abb.8:

Kurve	Pregnandiol		17-Ketosteroide		Fallzahl
	Ausscheidungslage (Streuungsbreite)	Mittelwert	Ausscheidungslage (Streuungsbreite)	Mittelwert	
8a	"gering" (0,1 - 2,0 mg)	0,98 mg	"gering" (3,4 - 9,8 mg)	7,14 mg	35
8b	"mittel" (1,4 - 4,0 mg)	2,54 mg	"gering" (3,9 - 9,7 mg)	7,60 mg	29
8c	"gering" (0,3 - 2,0 mg)	1,02 mg	"mittel" (8,1 - 13,9 mg)	10,62 mg	35

Abb. 8



Untersuchungsergebnisse aus Abb.8:

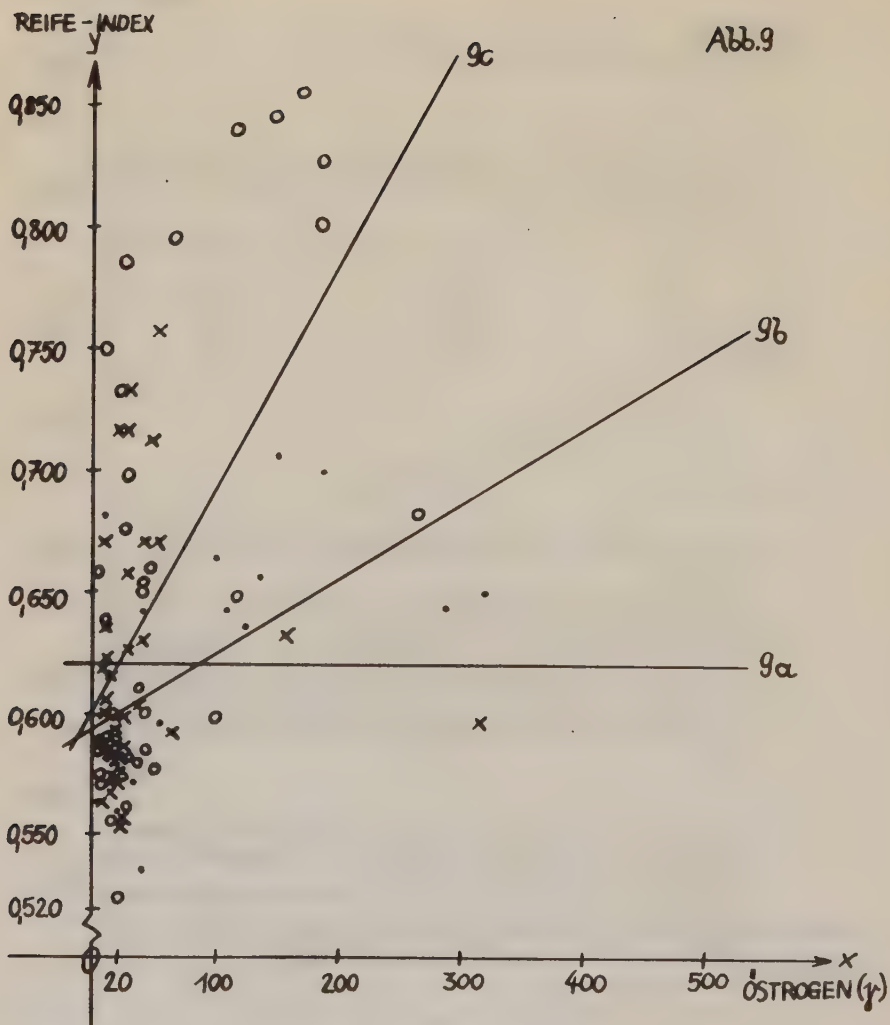
Kurve	Mittelwert der Östrogen- Ausscheidung in γ	Mittelwert der Reife-Indices	Korrelations- koeffizient r
8a	36,53	0,621	+ 0,07
8b	67,40	0,610	+ 0,55
8c	59,61	0,645	+ 0,23

γ) Abb.9:

Beziehung zwischen Östrogen-Ausscheidung und Reife-Index bei

- 1) gleichzeitig "geringer" Ausscheidung von Pregnandiol und 17-Ketosteroiden (Kurve 9a),
- 2) "hoher" Pregnandiol-Ausscheidung bei gleichzeitig "geringer" 17-Ketosteroid-Ausscheidung (Kurve 9b),
- 3) "geringer" Pregnandiol-Ausscheidung bei gleichzeitig "hoher" 17-Ketosteroid-Ausscheidung (Kurve 9c).

(x = Reife-Indices, abhängig von der Östrogen-Ausscheidung, bei gleichzeitig "geringer" Pregnandiol- und 17-Ketosteroid-Ausscheidung,
 . = "h o h e r" Pregnandiol- und gleichzeitig "geringer" 17-Ketosteroid-Ausscheidung,
 o = "h o h e r" 17-Ketosteroid- und gleichzeitig "geringer" Pregnandiol-Ausscheidung)



Vergleichsbedingungen in Abb.9:

Kurve	Pregnandiol		17-Ketosteroide		Fall- zahl
	Ausscheidungslage (Streuungsbreite)	Mittel- wert	Ausscheidungslage (Streuungsbreite)	Mittel- wert	
9a	"gering" (0,1 - 2,0 mg)	0,98 mg	"gering" (3,4 - 9,8 mg)	7,14 mg	35
9b	"hoch" (2,5 - 8,1 mg)	3,68 mg	"gering" (5,0 - 9,7 mg)	8,11 mg	20
9c	"gering" (0,1 - 2,0 mg)	1,11 mg	"hoch" (11,0 - 28,8 mg)	15,95 mg	37

Untersuchungsergebnisse aus Abb.9:

Kurve	Mittelwert der Östrogen- Ausscheidung in γ	Mittelwert der Reife-Indices	Korrelations- koeffizient r
9a	36,53	0,621	+ 0,07
9b	85,43	0,619	+ 0,59
9c	56,24	0,655	+ 0,61

Diskussion der Abb. 8 und 9:

Erhöht sich - von jeweils "geringen" Ausscheidungsmengen beider Hormone ausgehend (Kurven 8a und 9a) - einmal die Pregnandiol-Ausscheidung und anschließend die 17-Ketosteroid-Ausscheidung zunächst auf "mittlere" (Kurven 8b und 9c) und schließlich auf "hohe" Werte (Kurven 9b und 9c), so zeigt sich in allen Fällen ein proliferationsfördernder Effekt desjenigen Hormons mit erhöhter Ausscheidung.

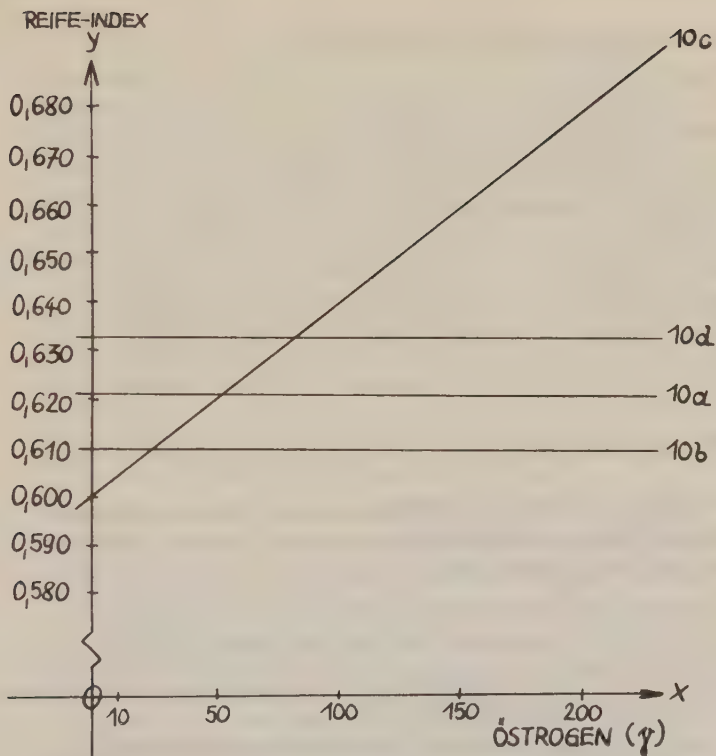
Der proliferationsunterstützende Effekt der Androgene ist dabei stets deutlich stärker.

Die bisherigen Untersuchungen lassen vermuten, daß der Einfluß der Androgene am deutlichsten bei gleichzeitig "geringer" Progesteron-Ausscheidung zur Geltung kommt. (Abb. 9 und 8, vgl. auch Abb.4) Bei "mittlerer" und "hoher" Progesteron-Ausscheidung scheint der Androgen-Effekt in stärkerem Maße von der Progesteron-Wirkung überlagert oder verdrängt zu werden (Abb.5 und 6). Eine genauere Analyse der gegenseitigen Beeinflussung der in Rede stehenden Hormone - wie etwa die zahlenmäßige Angabe von Schwellenwerten oder von Wirkungsoptime - ist mit dem Material und den Methoden unserer Untersuchungen nicht möglich.

f) Abb. 10:

Beziehung zwischen Östrogen-Ausscheidung und Reife-Index bei

- 1) gleichzeitig "geringer" Ausscheidung von Pregnandiol und 17-Ketosteroiden (Kurve 10a),
- 2) "hoher" Pregnandiol-Ausscheidung bei gleichzeitig "mittlerer" 17-Ketosteroid-Ausscheidung (Kurve 10 b),
- 3) "mittlerer" Pregnandiol-Ausscheidung bei gleichzeitig "hoher" 17-Ketosteroid-Ausscheidung (Kurve 10 c),
- 4) gleichzeitig "hohen" Ausscheidungsmengen von Pregnandiol und 17-Ketosteroiden (Kurve 10 d).



Vergleichsbedingungen in Abb. 10:

Kurve	Pregnandiol		17-Ketosteroide		Fallzahl
	Ausscheidungslage (Streuungsbreite)	Mittelwert	Ausscheidungslage (Streuungsbreite)	Mittelwert	
10a	"gering" (0,1 - 2,0 mg)	0,98 mg	"gering" (3,4 - 9,8 mg)	7,14 mg	35
10b	"hoch" (3,0 - 14,5 mg)	5,27 mg	"mittel" (8,1 - 13,5 mg)	10,73 mg	22
10c	"mittel" (1,5 - 4,0 mg)	2,37 mg	"hoch" (12,0 - 22,9 mg)	15,66 mg	25
10d	"hoch" (3,0 - 30,0 mg)	8,94 mg	"hoch" (11,1 - 27,9 mg)	15,92 mg	21

Untersuchungsergebnisse aus Abb.10:

Kurve	Mittelwert der Östrogen- Ausscheidung in μg	Mittelwert der Reife-Indices	Korrelations- koeffizient r
10a	36,53	0,621	+ 0,07
10b	150,19	0,609	+ 0,26
10c	53,72	0,623	+ 0,39
10d	191,50	0,633	+ 0,04

Diskussion der Abb.10:

Steigende Östrogen-Ausscheidung zeigt - unter den gegebenen Untersuchungsbedingungen - **keinen** Einfluß auf den Reife-Index, sofern:

- 1) sowohl die Ausscheidung von Pregnandiol als auch von 17-Ketosteroiden "gering" ist (Kurve 10a):

Die proliferationsfördernde Wirkung steigender Östrogen-Ausscheidung kommt möglicherweise erst bei einer gleichzeitig deutlichen, d.h. durchschnittlichen Ausscheidung von Pregnandiol bzw. 17-Ketosteroiden zum Durchbruch. Die Östrogenwirkung könnte also von einem Schwellenwert der Ausscheidungsmengen an Progesteron bzw. Androgenen abhängig sein. Charakteristisch für den in Kurve 10a möglicherweise "unterschweligen" Effekt der Östrogene ist auch der sehr schwache Zusammenhang zwischen der Östrogen-Ausscheidung und dem Reife-Index, ausgedrückt im sehr kleinen Korrelationskoeffizient.

- 2) Die Pregnandiol-Ausscheidung "hoch" ist bei gleichzeitig "mittlerer" 17-Ketosteroid-Ausscheidung (Kurve 10 b):

Sehr "hohe" Ausscheidungsmengen von Pregnandiol reichen bei gleichzeitig "mittlerer" 17-Ketosteroid-Ausscheidung aus, die Östrogenwirkung aufzuheben. Waren gleichzeitig die Ausscheidungsmengen von 17-Ketosteroiden "mittel" oder "hoch", so war in a l l e n Fällen ein eindeutig proliferationshemmender Effekt "hoher" Pregnandiol-Ausscheidung zu beobachten (vgl. Abb. 1,3 und 7). Im umgekehrten Falle - bei "mittlerer" oder "hoher" Pregnandiol-Ausscheidung - war eine eindeutige - dann proliferations-fördernde-Wirkung der Androgene nur bei gleichzeitig "geringer" Ausscheidung von Pregnandiol und womöglich auch Östrogenen nachzuweisen.

- 3) Sowohl die Ausscheidung von Pregnandiol als auch von 17-Ketosteroiden "hoch" ist (Kurve 10d):

"Hohe" Pregnandiol-Ausscheidungsmengen hemmen die Östrogen-Wirkung, sofern gleichzeitig die 17-Ketosteroid-Ausscheidung "mittel" oder "hoch" ist (vgl. Abb.1, 3 und 6). Die Richtung der Ketosteroid-Wirkung bei "mittlerer" Pregnandiol-Ausscheidung ist in unseren Untersuchungen nicht mit Sicherheit erkennbar. Für die Androgen-Wirkung in Kurve 10d bieten sich zwei Deutungen an:

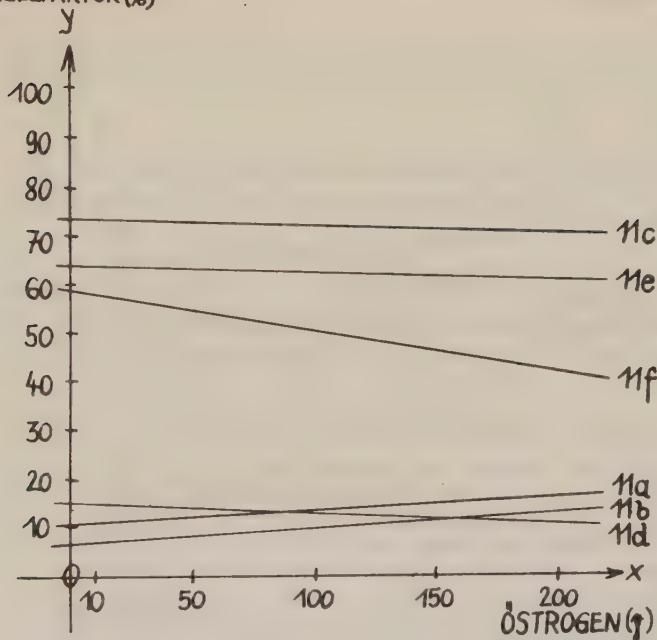
- a) Bei erhöhtem Pregnandiolspiegel überlagert die relativ stärkere Progesteron-Wirkung diejenige der Androgene oder bringt sie zum Erliegen.
- b) Bei gleichzeitig hohem Östrogenspiegel kommt es zu einer Umkehrung der Wirkungsrichtung der Androgene. Sie wirken dann - in Kurve 10d zusammen mit dem Progesteron - der Östrogenwirkung entgegen. Androgen- und Progesteronwirkung summieren sich: die Östrogen-Wirkung wird kompensiert.

Die Korrelationskoeffizienten der Regressionskurven 10a und 10d sind auffällig klein. Im Falle der Kurve 10a dürfte der sehr schwache Zusammenhang zwischen den korrelierten Datenreihen darauf zurückzuführen sein, daß bei den geringen Ausscheidungsmengen aller drei Hormongruppen keines der Hormone bereits einen richtungsweisenden Effekt im Vaginalepithel durchzusetzen vermag. Für Kurve 10d könnte umgekehrt ein das Vaginalepithel bestimmender Einfluß eines der hoch dosierten Hormone durch die unter den Untersuchungsbedingungen ebenfalls hoch gehaltenen Ausscheidungsmengen der beiden anderen Hormone wieder kompensiert worden sein.

2. Vergleichsuntersuchung der Beziehung zwischen Östrogen-Ausscheidung und cytologischen Einzelfaktoren

- a) bei gleichzeitig "mittlerer" (Abb.:11) und
- b) bei gleichzeitig "geringer" Ausscheidung von Pregnandiol und 17-Ketosteroiden (Abb.:12):

CYTOLOGISCHER
EINZELFAKTOR (%)

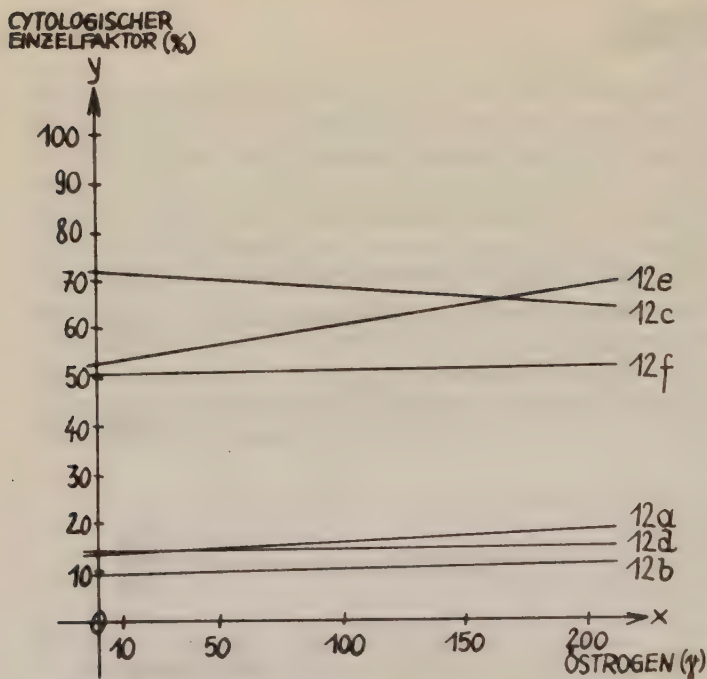


Vergleichsbedingungen in Abb.11:

Kurve	Pregnandiol-Ausscheidung	17-Ketosteroide-Ausscheidung	Anzahl der Vergleichsfälle
11a-f	"mittel": 1,4-4,0 mg	"mittel": 8,0-14,0 mg	36

Untersuchungsergebnisse aus Abb.11:

Kurve	Cytologischer Faktor	Mittelwert der Östrogen-Ausscheidung in g	Mittelwert des cyto-logischen Faktors	Korrelationskoeffizient r
11a	Pyknose-Index	75,83	12,75	+ 0,21
11b	Eosinophilie-Index		9,10	+ 0,33
11c	große Intermediärzellen		72,81	- 0,09
11d	kleine Intermediärzellen		13,73	- 0,22
11e	Zell-Faltung		63,33	- 0,04
11f	Zell-Haufenbildung		52,78	- 0,35



Vergleichsbedingungen in Abb.12:

Kurve	Pregnandiol-Ausscheidung	17-Ketosteroide-Ausscheidung	Anzahl der Vergleichsfälle
12a-f	"gering": $\leq 2,0$ mg	"gering": $\leq 10,0$ mg	35

Untersuchungsergebnisse aus Abb.12:

Kurve	Cytologischer Faktor	Mittelwert der Östrogen-Ausscheidung in γ	Mittelwert des cyto-logischen Faktors	Korrelationskoeffizienten
12a	Pyknose-Index	36,53	14,57	+ 0,12
12b	Eosinophilie-Index		10,31	+ 0,05
12c	große Intermediärzellen		70,94	- 0,17
12d	kleine Intermediärzellen		14,49	+ 0,03
12e	Zell-Faltung		56,43	+ 0,25
12f	Zell-Haufenbildung		51,43	+ 0,03

Vergleichende Diskussion der Abb. 11 und Abb.12:

Ein Vergleich der Untersuchungen von Abb.11 und Abb.12 zeigt folgende aufschlußreiche Ergebnisse:

1. Bei "m i t t l e r e r" Pregnandiol- und 17-Ketosteroid-Ausscheidung zeigt steigende Östrogen-Ausscheidung ihren proliferationsfördernden Einfluß auf die Superfizialzellen.
 - a) Pyknose-Index und Eosinophilie-Index steigen an.
 - b) Große und in verstärktem Maße kleine Intermediärzellen, sowie
 - c) Zell-Faltung und Zell-Haufenbildung nehmen ab.
2. Bei "g e r i n g e r" Pregnandiol- und 17-Ketosteroid-Ausscheidung zeigt steigende Östrogen-Ausscheidung unter den Vergleichsbedingungen zwar auch - wenn auch schwächer ausgeprägt - ein Ansteigen des Pyknose- und Eosinophilie-Index, aber auch die kleinen Intermediärzellen, sowie Zell-Faltung und -haufenbildung nehmen zu. Lediglich die großen Intermediärzellen nehmen mit steigender Östrogen-Ausscheidung ab.

Alle Korrelationskoeffizienten der in Abb.12 aufgezeigten Beziehungen sind sehr klein, der gesuchte Zusammenhang also sehr schwach. Daß trotz des geringeren Einflusses des Progesterons und der Androgene das Untersuchungsergebnis der Abb.12 so wenig deutlich, ja vielleicht sogar widersprüchlich ausfällt, wird durch folgende zwei Überlegungen verständlich:

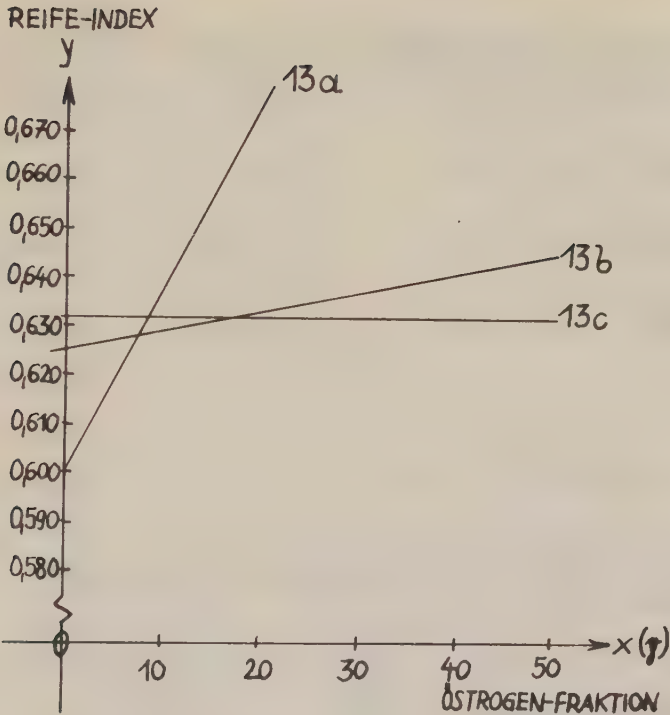
- a) Der Mittelwert der Östrogen-Ausscheidung ist bei gleichzeitig "geringer" Ausscheidung von Pregnandiol und 17-Ketosteroiden (Abb.12) nur halb so hoch wie bei der Untersuchung mit gleichzeitig "mittlerer" Ausscheidung dieser Hormone (Abb.11). Im ersten Falle ist also von vorn herein bereits ein schwächerer Östrogeneffekt zu erwarten.
- b) Wie schon in vorausgegangenen Untersuchungen beobachtet wurde, ist die Östrogenwirkung offenbar abhängig von einem Schwellenwert der Ausscheidungsmengen an Progesteron und Androgenen (vgl. die Diskussion der Abb.:10). Es ist zu vermuten, daß sich Progesteron und/oder Androgene bis zu einem gewissen Ausscheidungsschwellenwert hin synergistisch zur Östrogenwirkung verhalten.

3. Beziehungen zwischen der Ausscheidung der einzelnen Östrogen-Fractionen und dem Reife-Index.

Im folgenden soll untersucht werden, welchen Einfluß steigende Ausscheidungsmengen der einzelnen Östrogen-Fractionen Östradiol, Östron und Östriol auf den Reife-Index haben, und zwar

- a) bei gleichzeitig "geringer" (Abb.13) und
- b) bei gleichzeitig "mittlerer" Ausscheidung von Progesteron und Androgenen (Abb.14).

Wenn dabei die Beziehung einer der drei Östrogen-Fractionen zum Reife-Index untersucht wird, so werden die Ausscheidungsspielräume der beiden anderen Fractionen stets jeweils "m i t t e l"-hoch gewählt.



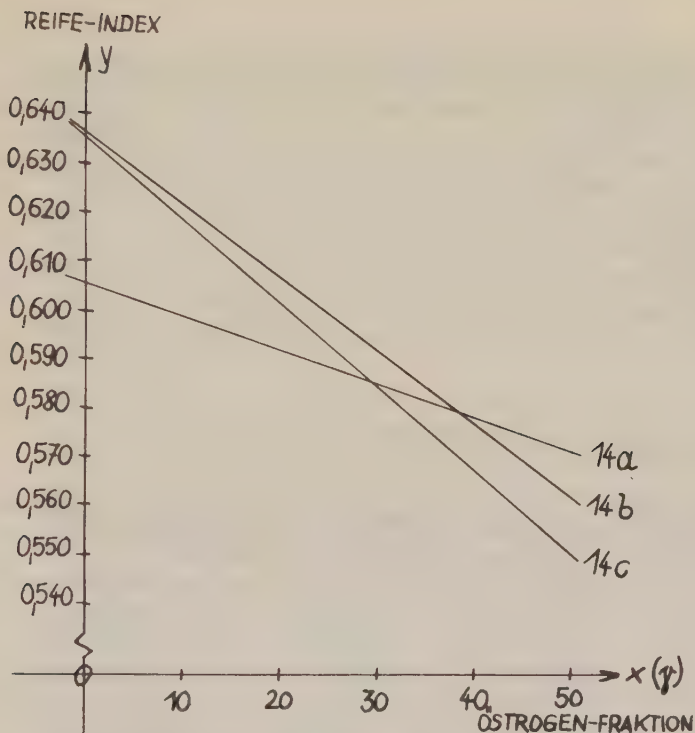
Vergleichsbedingungen in Abb.13:

Kurve	Ausscheidungsspielraum der nicht korrelierten Östrogen-Fractionen ("mittel"-hoch)	Spielraum der Pregnanliol-Ausscheidung ("gering")	Spielraum der 17-Ketosteroid-Ausscheidung ("gering")	Anzahl der Vergleichsfälle
13a	Östron: } 6,0-50,0g Östriol: }	$\leq 3,0$ mg	$\leq 10,0$ mg	21
13b	Östradiol: 3,0-10,0g Östriol: 7,0-50,0g	$\leq 3,0$ mg	$\leq 11,0$ mg	21
13c	Östradiol: 3,0-10,0g Östron: 7,0-10,0g	$\leq 3,0$ mg	$\leq 11,0$ mg	14

Kurve	Mittelwerte der nicht korrelier-ten Östrogen-Frak-tionen in γ	Mittelwerte der Gesamt-Östrogen-Ausscheidung in γ	Mittelwerte der Preg-nandiol Ausscheidung	Mittelwerte der 17-Keto-steroid-Aus-scheidung
13a	Östron: 15,10 Östriol: 18,61	40,83	1,44 mg	7,80 mg
13b	Östradiol: 5,81 Östriol: 17,45	33,40	1,30 mg	7,97 mg
13c	Östradiol: 6,31 Östron: 13,65	38,85	1,37 mg	8,37 mg

Untersuchungsergebnisse aus Abb.13:

Kurve	Mittelwert der Ausschei-dung der korrelierten Östrogen-Fraktion in γ	Mittelwert der Reife-Indices	Korrelations-koeffizient r
13a	7,12	0,628	+ 0,30
13b	10,14	0,629	+ 0,06
13c	18,89	0,632	- 0,01



Vergleichsbedingungen in Abb. 14:

Kurve	Ausscheidungsspielraum der nicht Pregnandiol-korrelierten Östrogen-Fractionen ("mittel"-hoch)	Spielraum der Pregnandiol-Ausscheidung ("mittel")	Spielraum der 17-Ketosteroid-Ausscheidung ("mittel")	Anzahl der Vergleichsfälle
14a	Östron: } 6,0-50,0 g Östriol: }	1,4-6,0 mg	8,0-14,2 mg	21
14b	Östradiol: 3,0-10,0 g Östriol: 7,0-50,0 g	1,2-6,0 mg	7,0-14,2 mg	20
14c	Östradiol: 3,0-10,0 g Östron: 7,0-50,0 g	1,2-6,0 mg	7,0-14,2 mg	16

Kurve	Mittelwert der nicht korrelierten Östrogen-Fraktionen (γ)	Mittelwert der Gesamt-Östrogen-Ausscheidung (γ)	Mittelwert der Pregnan-diol-Aus-scheidung	Mittelwert der 17-Keto-steroid-Aus-scheidung
14a	Östron: 15,50 Östriol: 17,46	40,10	2,49 mg	11,14 mg
14b	Östradiol: 5,78 Östriol: 15,61	33,36	2,08 mg	10,65 mg
14c	Östradiol: 5,88 Östron: 13,51	35,35	2,23 mg	10,48 mg

Untersuchungsergebnisse aus Abb.14:

Kurve	Mittelwert der Ausscheidung der korrelierten Östrogen-Ausscheidung (γ)	Mittelwert der Reife-Indices	Korrelations-koeffizient r
14a	7,14	0,601	- 0,09
14b	11,97	0,617	- 0,19
14c	16,14	0,608	- 0,21

Vergleichende Diskussion der Abb.13 und Abb.14:

1. Bei gleichzeitig "g e r i n g e r" Ausscheidung von Pregnan-diol und 17-Ketosteroiden wirken steigende Ausscheidungs-mengen von Östradiol und Östron proliferationsfördernd im Sinne ansteigender Reife-Indices. Östriol zeigt unter den Vergleichsbedingungen einen scheinbar proliferations-hemmenden Einfluß. Die Ausscheidungsmittelwerte der Östrogen-Fraktionen steigen vom Östradiol über Östron zum Östriol hin an. Die Korrelationskoeffizienten werden in der gleichen Reihenfolge kleiner. Daraus kann geschlossen werden, daß dem Östradiol der stärkste, dem Östriol der

schwächste Einfluß auf den Reife-Index zuzuordnen ist. Dies entspricht auch den Erwartungen.

2. Bei gleichzeitig "m i t t l e r e r" Pregnandiol- und 17-Ketosteroid-Ausscheidung ergeben sich Regressionskurven, als kämen steigenden Ausscheidungsmengen aller drei Östrogen-Fraktionen proliferationshemmende Einflüsse zu. Obwohl wiederum die Ausscheidungsmittelwerte vom Östradiol über Östron zum Östriol hin ansteigen, verstärkt sich die "proliferationshemmende" Wirkung gleichsinnig.
3. Dieser "proliferationshemmende" Effekt der einzelnen Östrogen-Fraktionen wird aber nur durch die Vergleichsbedingungen vorgetäuscht. Der tatsächliche Einfluß der Östrogen-Fraktionen auf den Reife-Index wird offensichtlich überlagert von der relativ stärkeren Wirkung des Progesterons und der Androgene. Die Ausscheidungsmengen der Östrogen-Fraktionen zeigen bei "geringer" wie auch bei "mittlerer" Pregnandiol- und 17-Ketosteroid-Ausscheidung etwa gleiche Werte. Der scheinbare Umschlag der Östrogen-Fraktionen von proliferationspositiver Wirkung im ersten Fall zu proliferationsnegativer im zweiten Fall muß also auf das Ansteigen der Pregnandiol- und 17-Ketosteroid-Ausscheidung von zunächst "geringen" auf "mittlere" Werte zurückzuführen sein. Entsprechend kommt dem Östriol im Falle der "mittleren" Ausscheidung von Pregnandiol und 17-Ketosteroiden nicht, wie es der Kurvenverlauf vortäuscht, die stärker "proliferationshemmende", sondern vielmehr die schwächste proliferationsfördernde Wirkung auf den Reife-Index zu. Östradiol hat unter den gleichen Bedingungen umgekehrt nicht den schwächsten "hemmenden", sondern den stärksten fördernden Einfluß auf den Proliferationsgrad. Wenn dem Östriol aber die geringste Wirkungsstärke unter den Östrogen-Fraktionen zugemessen werden muß, wird auch erklärlich, daß es sogar bei gleichzeitig "geringer" Ausscheidungslage von Pregnandiol und

17-Ketosteroiden nicht mehr in der Lage ist, deren Einfluß zu kompensieren.

4. Die Untersuchungsergebnisse der Beziehung zwischen einzelnen Östrogen-Fractionen und dem Reife-Index dürfen - wie es die sehr kleinen Korrelationskoeffizienten ausweisen - nur im Sinne einer vergleichenden Orientierung ausgewertet werden. Zwei Gründe sind für den schwachen Zusammenhang der untersuchten Beziehung verantwortlich zu machen:

- a) die schwache Wirkung der einzelnen Östrogen-Fraktion in Konkurrenz mit den relativ wirksameren übrigen Hormonen.
- b) die geringe Fallzahl in den Einzeluntersuchungen, die bedingt ist durch die Vorauswahl des Untersuchungsgutes im Hinblick auf die geforderten Vergleichsbedingungen.

Zusammenfassende Diskussion der Einflüsse von Progesteron und Androgenen auf die Wechselbeziehung zwischen Östrogen-Ausscheidung und cytologischen Faktoren.

A Beziehung: Östrogen-Ausscheidung zu Reife-Index:

Steigende Östrogen-Ausscheidung führt zu steigenden Reife-Indices der Zellabstriche. Dies entspricht einer zunehmenden Proliferation des Vaginalepithels. Die Östrogen-Wirkung ist - unseren Untersuchungsergebnissen zufolge - dabei unterschiedlichen Einflüssen von Seiten des Progesterons und der Androgene ausgesetzt:

1. Progesteron u n t e r s t ü t z t die Proliferation - und damit die Östrogen-Wirkung - sofern gleichzeitig

die 17-Ketosteroid-Ausscheidung gering und die Östrogen-Ausscheidung nicht deutlich erhöht ist. (Abb. 2; Kurven 8b und 9b)

Ob der proliferationsfördernde Effekt des Progesterons unter diesen Bedingungen tatsächlich dem Progesteron zuzuschreiben ist, kann nicht eindeutig geklärt werden. Für folgende Deutungen der Progesteron-Wirkung bei gleichzeitig geringer Ausscheidung der anderen Hormone fanden sich Anhaltspunkte:

- a) Progesteron ist, um spezifisch - und dann proliferations-hemmend - in das Zellgeschehen eingreifen zu können, auf einen zumindest "mittleren" Ausscheidungsspiegel der Androgene angewiesen: Höhere Androgen-Ausscheidung stimuliert die Progesteron-Wirkung.
 - b) Bei geringer Androgen-Ausscheidung bleibt die Progesteron-Wirkung stumm. Das Zellbild bestimmen dann im wesentlichen die Östrogene.
 - c) Progesteron hat von vornherein bei gleichzeitig geringer Ausscheidung von Östrogenen und Androgenen eine proliferations-fördernde Wirkung auf das Zellgeschehen des Vaginalepithels.
2. Progesteron greift h e m m e n d in die Wechselwirkung zwischen Östrogen-Ausscheidung und Reife-Index ein, sofern gleichzeitig die 17-Ketosteroid-Ausscheidung durchschnittlich ("mittel") oder erhöht ist und auch der Östrogenspiegel deutlich erhöht ist. (Abb. 1, 3; Kurve 7b):

Der proliferations-hemmende Einfluß des Progesterons bei gleichzeitig zumindest "mittlerer" Androgen-Ausscheidung ist dabei weitgehend unabhängig von der Höhe des Östrogenspiegels. Einige unserer Untersuchungen legten die Vermutung nahe, daß die proliferations-hemmende Wirkung des Progesterons auf das Vaginal-

epithel bei erhöhter Östrogen-Ausscheidung eher verstärkt ist (Kurven 1c, 3c). Dieser proliferationshemmende Effekt des Progesterons dürfte im wesentlichen in einer vermehrten Abschlüpfung des Vaginalepithels zu suchen sein (vgl. dazu auch Abb.17).

3. Die Androgene greifen u n t e r s t ü t z e n d in die Beziehung zwischen Östrogen-Ausscheidung und Reife-Index ein, sofern die Progesteron-Ausscheidung gleichzeitig gering ist (Abb.5; Kurve 8c).

Bei deutlich erhöhter Progesteron-Ausscheidung ist der Einfluß der Androgene auf das Vaginalepithel nicht eindeutig zu verfolgen (Abb.6; Kurve 4b). Wahrscheinlich wird in diesem Falle die Androgen-Wirkung von der entgegengesetzt gerichteten, relativ stärkeren Progesteron-Wirkung überlagert. Schon bei durchschnittlich hoher Progesteron-Ausscheidung vermögen nur sehr hohe Androgen-Ausscheidungswerte einen proliferationspositiven Effekt durchzusetzen (Kurve 4c = 7c).

4. Das in Punkt 1 bis 3 Gesagte legt den Schluß nahe, daß die Wirkung des Progesterons auf das Vaginalepithel eindeutiger und stärker ist als die der Androgene.
5. Die proliferations-p o s i t i v e Wirkung der Östrogene kommt möglicherweise erst von einem "Schwellenwert" der Ausscheidungen von Progesteron und/oder Androgenen zum Durchbruch (Kurve 10a).
6. Ein sehr hoher Östrogenspiegel könnte die Androgene zu einer Richtungsumkehr veranlassen: Bei sehr hohen Östrogen-Ausscheidungswerten konnte in einigen Fällen ein proliferationshemmender ("anti-östrogener") Effekt

der Androgene vermutet werden (Kurven 6b, 6c, sowie 10d).

B Beziehung: Östrogen-Ausscheidung zu cytologischen Einzelfaktoren.

1. Steigende Östrogen-Ausscheidung zeigt auch bei der Analyse der Auswirkung auf cytologische Einzelfaktoren ihren proliferations-p o s i t i v e n Einfluß, der sich besonders in einer Ausdifferenzierung des Vaginalepithels zu den Superfizialzellen hin äußert.
2. Gleichzeitig angehobene Progesteron- und Androgen-Ausscheidung führt zu einer Schwächung des Zusammenhanges zwischen Östrogen-Ausscheidung und cytologischen Einzelfaktoren. Jetzt nehmen die weniger ausdifferenzierten Zelltypen relativ zu. Zell-Faltung und Zell-Haufenbildung verstärken sich.

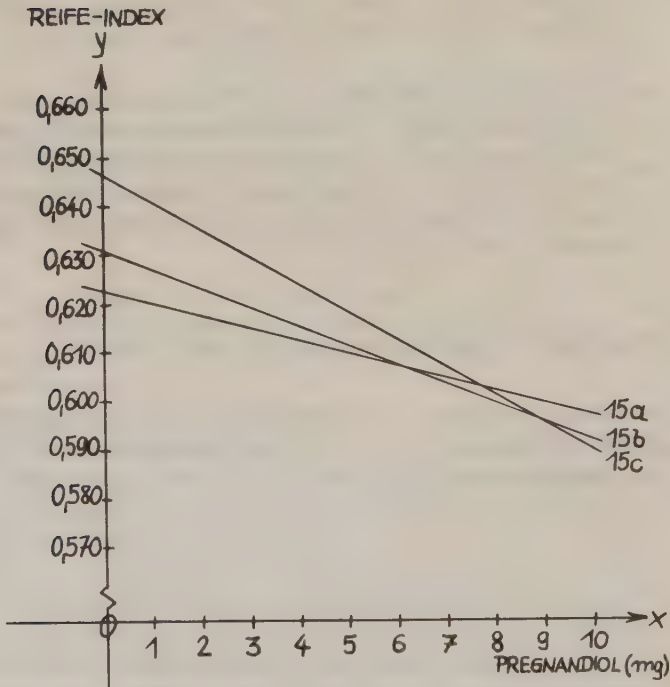
C Beziehung: Östrogen-Fractionen zu Reife-Index:

Östradiol zeigt den stärksten, Östril den schwächsten proliferations-p o s i t i v e n Einfluß auf das Vaginalepithel.

II. Wechselwirkungen zwischen Pregnandiol-Ausscheidung und cytologischen Faktoren (1,8,15,17,18,21,22,23,28).

1. Beziehungen zwischen Pregnandiol-Ausscheidung und Reife-Index

- a) Der Einfluß der Östrogene auf die Beziehung zwischen Pregnandiol-Ausscheidung und Reife-Index (Abb.15):



Vergleichsbedingungen in Abb.15:

Kurve	Östrogene		17-Ketosteroide		Fall- zahl
	Ausscheidungs- lage/ (Streuungsbreite)	Mittel- wert ($\bar{y}$)	Ausscheidungs- lage/ (Streuungsbreite)	Mittel- wert	
15a	"gering" (4,1 - 29,7 $\bar{y}$)	17,15	"mittel" (8,0 - 14,0 mg)	10,45 mg	29
15b	"mittel" (20,6 - 111,8 $\bar{y}$)	44,93	"mittel" (8,1 - 14,0 mg)	10,69 mg	34
15c	"hoch" (30,3 - 189,0 $\bar{y}$)	91,43	"mittel" (8,1 - 13,9 mg)	10,70 mg	35

Diskussion der Abb.15:

Steigende Ausscheidungsmengen von Pregnandiol zeigen bei jeweils "m i t t e l"-hoher 17-Ketosteroid-Ausscheidung - unabhängig von der Ausscheidungslage der Östrogene - in jedem Fall einen proliferations h e m m e n d e n Einfluß. Die Östrogen-Ausscheidung wurde in der Untersuchung der Abb.15 schrittweise von "geringen" über "mittlere" auf "hohe" Werte angehoben. Eine verstärkte Östrogenwirkung äußerte sich aber nur in einem gleichlaufenden geringfügigen Anstieg der Mittelwerte der Reife-Indices. Die Art der Beziehung zwischen steigender Pregnandiol-Ausscheidung und Reife-Index wird nicht eingreifend von der Ausscheidungslage der Östrogene beeinflusst.

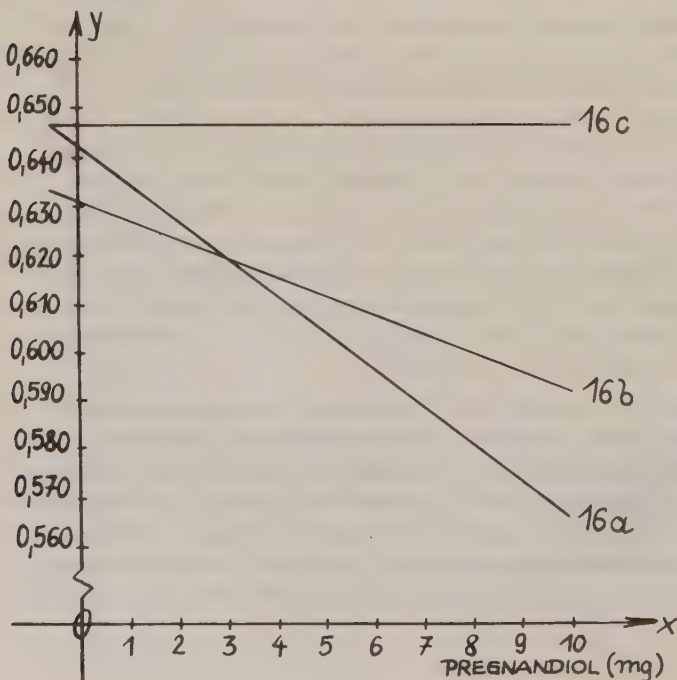
Auch die Mittelwerte der Pregnandiol-Ausscheidungsmengen steigen unter den Versuchsbedingungen mit zunehmender Östrogen-Ausscheidung an. Damit erklärt sich der Befund, daß sich die proliferationshemmende Wirkung des Pregnandiols selbst beim Übergang von "geringen" zu "hohen" Östrogen-Ausscheidungswerten verstärkt, wie dies aus den Neigungswinkeln der entsprechenden Regressionskurven abgelesen

werden kann. Daraus darf gefolgert werden, daß die Pregnandiolwirkung unter den Untersuchungsbedingungen dominiert. Möglicherweise veranlassen auch erhöhte Östrogenwerte (Kurve 15c) das Progesteron zu verstärkt proliferationshemmendem Einfluß auf das Vaginalepithel. Zu dieser Überlegung gaben bereits mehrere Befunde Anlaß (Kurven 1c, 3c).

Untersuchungsergebnisse aus Abb.15:

Kurve	Mittelwert der Pregnandiol-Ausscheidung in mg	Mittelwert der Reife-Indices	Korrelationskoeffizient r
15a	1,78	0,618	- 0,03
15b	2,44	0,621	- 0,18
15c	2,95	0,630	- 0,29

b) Der Einfluß der 17-Ketosteroide auf die Beziehung zwischen Pregnandiol-Ausscheidung und Reife-Index (Abb.16):
REIFE-INDEX



Vergleichsbedingungen in Abb.16:

Kurve	Östrogene		17-Ketosteroide		Fall- zahl
	Ausscheidungs- lage/ (Streuungsbreite)	Mittel- wert	Ausscheidungs- lage/ (Streuungsbreite)	Mittel- wert	
16a	"mittel" (20,6 - 111,8 μ)	44,65 μ	"gering" (3,9 - 9,8 mg)	8,12 mg	28
16b	"mittel" (20,6 - 111,8 μ)	44,93 μ	"mittel" (8,1 - 14,0 mg)	10,69 mg	34
16c	"mittel" (21,0 - 119,3 μ)	49,68 μ	"hoch" (12,1 - 25,4 mg)	16,61 mg	31

Diskussion der Abb.16:

Steigende 17-Ketosteroid-Ausscheidung schwächt bei jeweils "mittlerer" Östrogen-Ausscheidung den proliferationshemmenden Einfluß des Pregnandiols ab. Die Neigungswinkel der zugehörigen Regressionskurven werden bei einer schrittweisen Erhöhung der Ausscheidungslage der 17-Ketosteroide kleiner, der Zusammenhang zwischen der Pregnandiol-Ausscheidung und dem Reife-Index wird schwächer.

Zu beantworten, in welchem Maße die drei in Rede stehenden Hormongruppen Einfluß auf die schwankenden Mittelwerte der Reife-Indices haben, würde die Aussagekraft dieser Untersuchung überfordern.

Die in Abb.16 durchwegs geringe Pregnandiol-Ausscheidung erklärt das deutlich proliferationsunterstützende Eingreifen steigender 17-Ketosteroidwerte in die Beziehung zwischen Pregnandiol-Ausscheidung und Reife-Index (vgl. auch Abb.5; Kurve 8c).

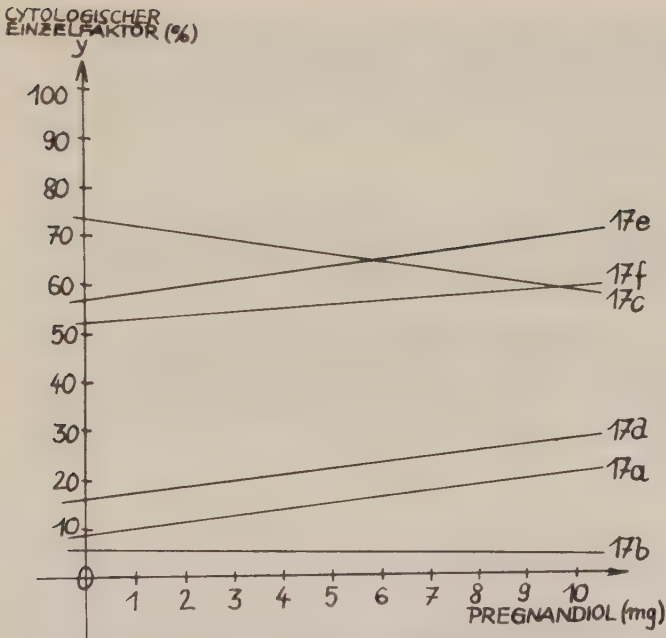
Untersuchungsergebnisse aus Abb.16:

Kurve	Mittelwert der Pregnandiol- Ausscheidung in mg	Mittelwert der Reife-Indices	Korrelations- koeffizient r
16a	1,85	0,629	- 0,21
16b	2,44	0,621	- 0,18
16c	2,73	0,648	- 0,001

2. Beziehungen zwischen der Pregnandiol-Ausscheidung und cytologischen Einzelfaktoren bei gleichzeitig "gering" gehaltener Östrogen- und 17-Ketosteroid-Ausscheidung (Abb.17).

Untersuchungsbedingungen in Abb.17:

Kurve	Östrogene		17-Ketosteroide		Fall- zahl
	Ausscheidungs- lage/ (Streuungsbreite)	Mittel- wert	Ausscheidungs- lage/ (Streuungsbreite)	Mittel- wert	
17a-f	"gering" (3,5 - 23,9 μ)	15,23 μ	"gering" (3,4 - 9,7 mg)	8,20 mg	34



Diskussion der Abb.17:

Die Korrelationskoeffizienten, die für die Beziehungen zwischen Pregnanediol-Ausscheidung und cytologischen Einzel-faktoren errechnet wurden, sind so klein, daß eine Diskussion der Untersuchungsergebnisse nur mit äußerster Zurückhaltung gewagt werden kann. Es nehmen zwar erwartungsgemäß Zell-Faltung und Zell-Haufenbildung mit steigender Pregnanediol-Ausscheidung zu. Aber die zugehörigen Korrelationskoeffizienten sind so verschwindend klein, daß die Zusammenhänge nicht als gesichert angesehen werden dürfen. Auch der Pyknose-Index und die kleinen Intermediärzellen nehmen mit steigender Pregnanediol-Ausscheidung zu. Die eosinophilen Superficialzellen und die großen Intermediärzellen hingegen nehmen unter den Untersuchungsbedingungen bei ansteigender Pregnanediol-Ausscheidung ab.

Das vorliegende Ergebnis ist für sich betrachtet unbefriedigend. Es gewinnt aber an Interesse, sobald es in den Rahmen der Gesamtuntersuchungen gerückt wird. Dann können zwei schon früher gemachte Beobachtungen erklärend herangezogen werden:

- a) Progesteron bedarf, um spezifisch und deutlich in das vaginale Zellgeschehen eingreifen zu können, höherer Ausscheidungswerte von Androgenen und/oder Östrogenen als sie in Abb.17 gefunden wurden.
- b) Auch der Mittelwert der Pregnandiol-Ausscheidung ist in Abb.17 sehr niedrig. Wiederum fragt sich, ob dem Progesteron bei geringer Dosierung nicht ein proliferationsfördernder Einfluß zukommt?

Untersuchungsergebnisse aus Abb.17:

Kurve	Cytologischer Einzelfaktor	Mittelwert der Pregnandiol- Ausscheidung in mg	Mittelwert des cyto- logischen Faktors	Korrela- tionsko- effizient r
17a	Pyknose-Index	1,96	9,71	0,05
17b	Eosinophilie-Index		5,88	- 0,03
17c	große Intermediär- zellen		71,21 %	- 0,25
17d	kleine Intermediär- zellen		19,06 %	0,22
17e	Zell-Faltung		60,29 %	0,10
17f	Zell-Haufenbildung		52,21 %	0,02

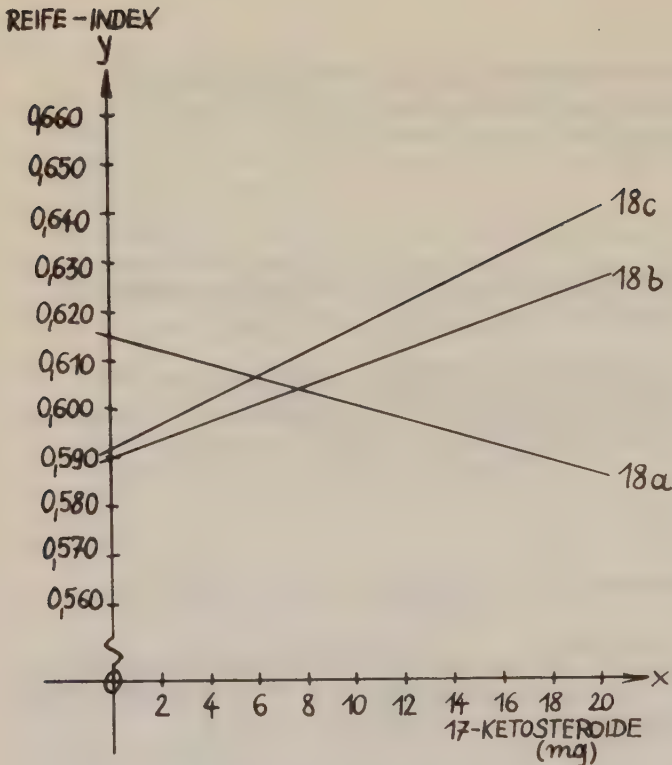
III. Wechselwirkungen zwischen der 17-Ketosteroid-Ausscheidung und cytologischen Faktoren (8,15,17,18, 21,22,23,24).

a) Beziehungen zwischen der 17-Ketosteroid-Ausscheidung und dem Reife-Index (Abb.18) bei

- α) gleichzeitig "geringer" (Kurve 18a)
- β) gleichzeitig "mittlerer" (Kurve 18b)
- γ) gleichzeitig "hoher" Ausscheidung von Östrogenen und Pregnandiol (Kurve 18c).

Vergleichsbedingungen in Abb.18:

Kurve	Östrogene		Pregnandiol		Fallzahl
	Ausscheidungs- lage/ (Streuungsbreite)	Mittel- wert	Ausscheidungs- lage/ (Streuungsbreite)	Mittel- wert	
18a	"gering" (10,1 - 24,5 γ)	16,57 γ	"gering" (0,1 - 2,9 mg)	1,38 mg	39
18b	"mittel" (20,6 - 111,8 γ)	43,29 γ	"mittel" (1,4 - 5,8 mg)	2,64 mg	35
18c	"hoch" (76,8 - 1053,0 γ)	284,18 γ	"hoch" (3,2 - 30,0 mg)	8,41 mg	25



Diskussion der Abb.18:

Bei gleichzeitig "geringer" Östrogen- und Pregnandiol-Ausscheidung zeigt steigende 17-Ketosteroid-Ausscheidung einen "proliferations-hemmenden" Effekt im Sinne fallender Reife-Indices. Die Untersuchungen des Einflusses der Androgene auf die Beziehungen zwischen Östrogen- und auch zwischen Progesteron-Ausscheidung und Reife-Index ließen uns jedoch folgern, daß den Androgenen gerade bei gleichzeitig "geringer" Ausscheidungslage der anderen Hormone ein proliferationsunterstützender Einfluß auf das Vaginalepithel zukomme. Der "proliferations-hemmende" Effekt in Kurve 18a darf deshalb wohl als Zufalls-

ergebnis gewertet werden. Dafür spricht auch der - trotz der hohen Fallzahl - niedrige Korrelationskoeffizient. Wie die unter-normal niedrigen Ausscheidungswerte an Östrogenen (und Pregnandiol) vermuten lassen, liegt der Untersuchung der Kurve 18a ein wenig differenziertes (proliferiertes) Vaginalepithel zugrunde, auf das auch keines der Hormone mit einer deutlichen Wirkungs-doses e i n - d e u t i g proliferations-fördernd oder -hemmend hätte eingreifen können.

Bei gleichzeitig durchschnittlicher ("mittlerer") Ausscheidung von Östrogenen und Pregnandiol wirken steigende 17-Ketosteroidwerte proliferations-fördernd. Das gleiche gilt für gleichzeitig hohe Östrogen- und Pregnandiol-Ausscheidung. Im letzten Falle dürfte der proliferations-unterstützende Effekt aber vorwiegend den extrem hohen Östrogen-Ausscheidungswerten zuzusprechen sein.

(Vermutlich würde der Neigungswinkel der Kurve 18c noch größer, der Zusammenhang noch eindeutiger sein, wenn nicht das Progesteron durch eben die stark erhöhten Östrogenwerte zu verstärkt entgegengesetzt gerichtetem Eingreifen in das Zellgeschehen stimuliert worden wären.

So gesehen wäre der proliferationsfördernde Effekt in Kurve 18c zustande gekommen durch Subtraktion des hemmenden Progesteroneffekts von dem summierten proliferations-unterstützenden Effekt der Östrogene und Androgene.)

Untersuchungsergebnisse aus Abb.18:

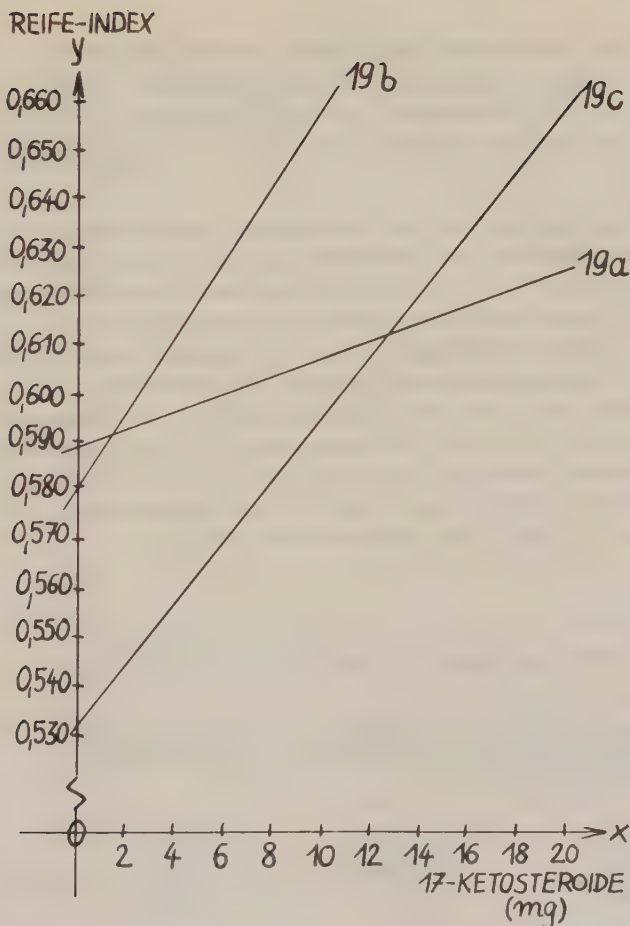
Kurve	Mittelwert der 17-Ketosteroid-Ausscheidung in mg	Mittelwert der Reife-Indices	Korrelationskoeffizient r
18a	11,37	0,598	- 0,18
18b	13,36	0,614	+ 0,15
18c	13,40	0,624	+ 0,31

b) Beziehungen zwischen der Ausscheidung der 17-Ketosteroide und dem Reife-Index (Abb.19) bei

- α) gleichzeitig "mittlerer" Östrogen- und Pregnandiol-Ausscheidung (Kurve 19a)
- β) "hoher" Östrogen- und gleichzeitig "geringer" Pregnandiol-Ausscheidung (Kurve 19b)
- γ) "hoher" Pregnandiol- und gleichzeitig "geringer" Östrogen-Ausscheidung (Kurve 19c).

Vergleichsbedingungen in Abb.19:

Kurve	Östrogene		Pregnandiol		Fallzahl
	Ausscheidungs- lage/ (Streuungsbreite)	Mittel- wert	Ausscheidungs- lage/ (Streuungsbreite)	Mittel- wert	
19a	"mittel" (20,6 - 111,8 γ)	43,29 γ	"mittel" (1,4 - 5,8 mg)	2,64 mg	35
19b	"hoch" (50,5 - 317,2 γ)	127,02 γ	"gering" (0,1 - 2,9 mg)	1,31 mg	25
19c	"gering" (5,9 - 46,6 γ)	24,62 γ	"hoch" (2,5 - 10,8 mg)	3,85 mg	21



Diskussion der Abb.19:

Bei zunächst "mittlerer" Östrogen- und Pregnandiol-Ausscheidung wirken sich - wie wir schon gesehen haben - steigende Ausscheidungsmengen von 17-Keto-steroiden fördernd auf die Proliferation des Vaginalepithels aus.

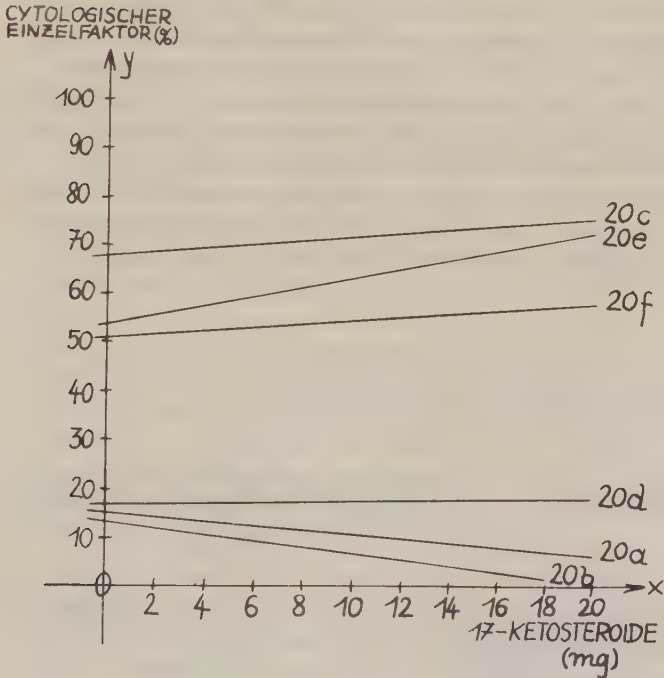
Erhöht man sodann die Östrogenwerte und wählt gleichzeitig niedrige Pregnandiol-Ausscheidungswerte, so verstärkt sich erwartungsgemäß der Proliferations-Effekt, der Mittelwert der Reife-Indices steigt, die Korrelation wird stärker.

Erhöht man schließlich die Pregnandiol-Ausscheidung und senkt gleichzeitig den Östrogenspiegel, so ergibt sich überraschenderweise erneut ein proliferations-unterstützender Effekt. Angesichts des noch niedrigen Mittelwertes der Pregnandiol-Ausscheidung dürfte das insgesamt proliferations-positive Zusammenwirken der Hormone in Kurve 19c jedoch zum größten Teil den Androgenen selbst zuzuschreiben sein. Die Androgene hatten in Untersuchungen ihr Wirkungsoptimum ja gerade bei niedrigen Östrogen- und Pregnandiolwerten. Progesteron hingegen zeigte deutlichen Einfluß gerade bei erhöhter Östrogen- und Androgen-Ausscheidung.

Untersuchungsergebnisse aus Abb.19:

Kurve	Mittelwert der 17-Ketosteroid- Ausscheidung in mg	Mittelwert der Reife-Indices	Korrelations- koeffizient r
19a	13,36	0,614	+ 0,15
19b	12,24	0,678	+ 0,36
19c	11,41	0,605	+ 0,40

2. Beziehungen zwischen der 17-Ketosteroid-Ausscheidung und cytologischen Einzelfaktoren (Abb.20):



Vergleichsbedingungen in Abb.20:

Kurve	Östrogene		Pregnandiol		Fallzahl
	Ausscheidungs- lage/ (Streuungsbreite)	Mittel- wert	Ausscheidungs- lage/ (Streuungsbreite)	Mittel- wert	
20a-f	"gering" (10,1 - 24,5 γ)	16,57 γ	"gering" (0,1 - 2,9 mg)	1,38 mg	39

Diskussion der Abb.20:

Bei gleichzeitig "geringer" Östrogen- und Pregnandiol-Ausscheidung werden mit steigenden Ausscheidungsmengen von 17-Ketosteroiden Pyknose- und Eosinophilie-Index kleiner, die Intermediärzellen, Zell-Faltung und -haufenbildung nehmen unter den Versuchsbedingungen zu. Die Androgene scheinen ihren Angriffspunkt vorwiegend bei den tiefer liegenden Zellschichten des Vaginalepithels zu haben. Leider liegt der Untersuchung von Abb.20 dieselbe - ungünstige - Hormonsituation zugrunde, wie der Kurve 18a. Auf die Diskussion der Problematik dieser Kurve sei ausdrücklich hingewiesen.

Untersuchungsergebnisse aus Abb.20:

Kurve	Cytologischer Einzelfaktor	Mittelwert der 17-Ketosteroid- Ausscheidung	Mittelwert des cytolo- gischen Faktors	Korrelati- onskoeffi- zient r
20a	Pyknose-Index	} 11,37 mg	10,03	- 0,25
20b	Eosinophilie-Index		7,03	- 0,19
20c	große Intermediär- zellen		72,18 %	+ 0,29
20d	kleine Intermediär- zellen		17,18 %	+ 0,05
20e	Zell-Faltung		64,74 %	+ 0,31
20f	Zell-Haufenbildung		55,13 %	+ 0,11

F: ZUSAMMENFASSUNG (7,18).

In der vorliegenden Arbeit wird an 142 Vergleichspaaren die Hormonlage untersucht, wie sie sich - für jedes Vergleichspaar jeweils am selben Tag - zum einen im cytologisch ausgewerteten Vaginalabstrich, zum anderen in chemisch gemessenen Harn-Ausscheidungsmengen der Östrogene, des Pregnandiols und der 17-Ketosteroide darstellt. Die gefundenen, cytologisch und chemisch bestimmten Meßreihen, wurden für jede Einzeluntersuchung nach anderen Gesichtspunkten zueinander in Beziehung gesetzt und anschließend statistisch ausgewertet. Die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen wurden *v e r - g l e i c h e n d* diskutiert. Auf diese Weise sollten Einblicke in hormonell-cytologische Wechselwirkungen und das Zusammenspiel der Hormone, wie es am Vaginal-epithel deutlich wird, gewonnen werden. Die Auswirkung jedes der untersuchten Hormone auf das Zellbild erwies sich erwartungsgemäß als eng verflochten mit der Wirkungsdosis der übrigen Hormone.

Unsere Untersuchungen erlaubten - vereinfachend dargestellt - folgende Aussage über die hormonell-cytologischen Wechselwirkungen am Vaginalepithel:

Die Östrogene greifen proliferations-fördernd in das Zell-geschehen ein. Östradiol ist dabei am stärksten, Östriol am schwächsten wirksam. An cytologischen Einzelfaktoren abgelesen, ist die Östrogenwirkung am deutlichsten in einem Anstieg des Pyknose- und Eosinophilie-Index zu verfolgen. Die proliferations-positive Wirkung der Östrogene scheint erst von einem "Schwellenwert" der Progesteron und/oder Androgen-Ausscheidung an deutlich zu werden.

Bei gleichzeitig geringer Östrogen- und Androgen-Ausscheidung dürfte auch dem Progesteron eine proliferationsunterstützende Funktion zukommen. Progesteron hemmt die Proliferation des Vaginalepithels, sobald gleichzeitig der Östrogen- und/oder Androgenspiegel erhöht ist.

Die Rolle der Androgene war am schwierigsten zu übersehen. Sie scheinen proliferations-fördernd zu wirken. Bei gleichzeitig verstärkter Progesteron- oder Östrogenwirkung überlagern diese den Androgeneffekt. Auch für einen "anti-östrogenen" Effekt der Androgene bei sehr hoher Östrogen-Ausscheidung fanden sich Anhaltspunkte. Der im Vergleich zu den Östrogenen schwach proliferations-positive Einfluß der Androgene wirkt sich hauptsächlich in einer Ausdifferenzierung der Intermediärzellen aus.

Die begrenzten Ausdrucksmöglichkeiten des Vaginalepithels dem komplexen Zusammenspiel unterschiedlicher hormonaler Reize gegenüber lassen auch mit der in dieser Arbeit angewandten Untersuchungsmethode nur vergleichend zu bewertende Ergebnisse erwarten. Unsere statistische Analyse wird überfordert, sobald q u a n t i t a t i v e Aussagen über die am Vaginalepithel der geschlechtsreifen Frau herrschenden hormonell-cytologischen Wechselbeziehungen verlangt werden.

G: LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Botella-Ihusia, J.:
Correlative studies between biochemistry and vaginal cytology in the determination of the luteal funktion.
Acta cytol. 6 (1962), 227
- 2) Brown, J.B.:
A chemical method for the determination fo estriol, estron and estradiol in human urine.
J.Biochem. 60 (1955), 185
- 3) Brown, J.B.:
A new method for the determination of oestrogens in urine and its application to a study of oestrogens excretion in the menstrual cycle.
Memoires, Soc.Endocrin. 3 (1955), 1
- 4) Brown, J.B., Klopper, A., Loraine, J.A.:
The urinary excretion of oestrogens, pregnandiol and gonadotrophins during the menstrual cycle.
J.clin.Endocr. 17 (1958), 401
- 5) Del Sol, J.R., Rohrbach, C.:
The effect of progestagens on the atrophic epithelium.
Acta cytol. 6 (1962), 231
- 6) Grönroos, M.:
Vaginal smear in postmenopause and its correlation with the urinary excretion of estrogens, 17-ketosteroids, and gonadotrophins.
Acta obstet. et gynecol.scand. Vol.XLIV, supplement 5 (1965), 58
- 7) Husslein, H., Schüller, E.:
Wert der Hormonanalysen in der praktischen Frauenheilkunde.
Z.Geburtsh.Gynäk. 150 (1958), 295
- 8) Jores, A., Nowakowski, H.:
Praktische Endokrinologie
G.Thieme, Stuttgart 1964, 230
- 9) Kaiser, R.:
Die Östrogenausscheidung im Zyklus und nach Injektion von Östradiolestern. Ein Beitrag zur Therapie mit Depotöstrogenen.
Geburtsh.u.Frauenheilk. 21 (1961), 868

- 10) Kaiser, R.:
Die Gonadotropin- und Östrogenausscheidung in den verschiedenen Lebensabschnitten der Frau.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 26 (1966), 596
- 11) Kaiser, R.:
Die hormonale Behandlung von Zyklusstörungen.
G.Thieme, Stuttgart 1967
- 12) Kann, A.:
Theoretische Statistik.
W.Kohlhammer, Stuttgart 1967
- 13) Klopfer, A., Michie, E.A., Brown, J.B.:
A method for the determination of urinary pregnandiol.
J.Endocrin. 12 (1955), 209
- 14) Loraine, J., Bell, E.T.:
Hormone excretion during the menstrual cycle.
Lancet I (1963), 1340
- 15) Meisels, A.:
Computed cyto hormonal findings in 3 307 healthy women.
Acta cytol. 2 (1965), 328
- 16) Meisels, A.:
The menopause: A cyto hormonal study.
Acta cytol. 10 (1966), 49
- 17) Rakoff, A.E.:
The vaginal cytology of gynecologic endocrinopathies.
Acta cytol. 5 (1961), 153
- 18) Smolka, H., Soost, H.-J.:
Grundriß und Atlas der gynäkologischen Zytodiagnostik.
G.Thieme, Stuttgart 1965
- 19) Soost, H.-J.:
Remarks on the new cytological nomenclature with special consideration given to the determination of the karyopyknotic index.
Acta cytol. 3 (1959), 177
- 20) Soost, H.-J.:
Welchen Einfluß hat die Art der Abstrichentnahme auf die cytologische Diagnostik?
Dtsch.med.Wschr. 85 (1960), 522

- 21) Soost, H.-J.:
Comparative studies on the degree of proliferation of
the vaginal and ectocervical epithelium in the hormonal
evaluation of a patient by means of exfoliative cytology.
Acta cytol. 4 (1960), 199
- 22) Stern, E., Crowley, L.G., Weiner, I.M., Hopkins, C.E and Marmor-
ston, I.:
Correlation of vaginal smear patterns with urinary hormone
excretion.
Acta cytol. 10 (1966), 110
- 23) Symposion on androgenic effects.
Acta cytol. 1 (1957), 70
- 24) Symposion on effects of endogenous estrogen on the vaginal
epithelium.
Acta cytol. 4 (1960), 13
- 25) Ufer, J.:
Hormontherapie in der Frauenheilkunde. Grundlagen und Praxis.
w. de Gruyter, Berlin 1966
- 26) Wachtel, E.:
The cytology of amenorrhoea.
Acta cytol. 10 (1966), 56
- 27) Zander, J.:
Die gestagen wirksamen Hormone im Organismus.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 17 (1957), 876
- 28) Zimmermann, W.:
Chemische Bestimmungsmethoden von Steroidhormonen in
Körperflüssigkeiten.
Springer, Berlin 1955

Abschließend möchte ich
Herrn Priv. Doz. Dr. H.-J. S o o s t
für das Überlassen des Themas und die freundliche
Unterstützung bei der Ausarbeitung danken.

L e b e n s l a u f

Am 15. Januar 1944 wurde ich als Sohn des Rechtsanwalts Karl Wolfrum und seiner Ehefrau Dr. med. Hedwig Wolfrum, geb. Brüggemann, in Donauwörth geboren. Von 1950 bis 1954 besuchte ich die katholische Volksschule, anschließend das Gymnasium in Donauwörth. Dort bestand ich 1963 die Reifeprüfung.

Vom Wintersemester 1963/64 an studierte ich an der Universität München Medizin. Im Frühjahr 1966 legte ich die Ärztliche Vorprüfung ab. Am 23. Juli 1969 bestand ich an der Universität München das medizinische Staatsexamen.

Seit dem 4. Februar dieses Jahres bin ich mit Roswitha Wolfrum, geb. Latzel, verheiratet. Zur Zeit bin ich am Kreiskrankenhaus Wolfratshausen als Medizinalassistent tätig.

